

Авторский коллектив:

Академик Б. В. ПЕТРОВСКИЙ; академики АМН СССР Н. А. ЛОПАТКИН, Е. М. ТАРЕЕВ; член-корреспондент АМН СССР В. В. СЕРОВ; доктора медицинских наук профессора А. Ц. АНАСАШВИЛИ, Л. В. ВАНИНА, В. А. ВАРШАВСКИЙ, О. М. ВИНГРАДОВА, Н. Г. ГУСЕВА, В. М. ЕРМОЛЕНКО, М. С. ИГНАТОВА, А. А. МИХАЙЛОВ, Н. А. МУХИН, Ю. В. НАТОЧИН, Ю. А. ПЫТЕЛЬ, Е. Я. СЕВЕРОВА, А. В. СУМАРКОВ, В. В. СУРА, И. Е. ТАРЕЕВА; кандидаты медицинских наук С. О. АНДРОСОВА, И. М. БАЛКАРОВ, И. А. БОРИСОВ, Л. А. КУПРИЯНОВА, В. М. КРЕНДЕЛЬ, И. М. КУТЫРИНА, Н. В. НИКИФОРОВА, А. Ю. НИКОЛАЕВ, Л. Р. ПОЛЯНЦЕВА, Е. Н. СЕМЕНКОВА, Р. Г. ФИЛИМОНОВА, В. А. ЧЕГАЕВ.

Составители: И. Е. ТАРЕЕВА, Р. Г. ФИЛИМОНОВА, Н. В. НИКИФОРОВА.

УДК 611.61+612.46+616.61] (035)

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ. Т. I. (под ред. Е. М. Тареева) АМН СССР. — М.: Медицина, 1983. — 464 с., ил.

Руководство представляет собой фундаментальный труд по клинической нефрологии, в создании которого приняли участие ведущие специалисты различных областей нефрологии. Руководство состоит из двух томов. В первом томе изложены с позиций современной науки физиология и морфология почек, а также некоторые другие теоретические вопросы, знание которых необходимо для клинициста. Подробно освещены методы исследования лиц, страдающих заболеваниями почек, важнейшие клинические синдромы — острая и хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, почечная гипертензия. Здесь же рассмотрены генетические и врожденные нефропатии детского возраста, амилоидоз, трансплантация почки.

Руководство рассчитано на терапевтов, нефрологов, педиатров и специалистов смежных профессий, интересующихся проблемами патологии почек.

В книге 53 рис., 27 табл., список литературы — 915 названий.

*For summary see page 460.*

Рецензент: КОМАРОВ Ф. И. — начальник Центрального военно-медицинского Управления Министерства обороны СССР, зав. кафедрой госпитальной терапии I ММИ им. И. М. Сеченова.

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ  
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

708337 -

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее руководство имеет целью обобщить большой информационный материал терапевтической нефрологии, которым так богата отечественная и мировая литература последних 10 лет, в добавление к более ранним клиническим достижениям в этой области, а также большой собственный опыт авторского коллектива. Следует отметить, что при большом количестве выпускаемой отечественной специальной литературы речь идет почти без исключений о тематических сборниках или монографическом освещении лишь отдельных, хотя и имеющих определенное значение, дробных вопросов нефрологии. В руководстве широко использованы материалы двух прошедших Всесоюзных съездов нефрологов (Минск, 1974; Баку, 1980).

Настоящее руководство отличается от «Основ нефрологии», изданных более 10 лет назад и ставивших задачи более полного охвата академического материала терапевтической нефрологии, большей практической направленностью при более компактной подаче материала, а также некоторыми принципиальными особенностями, выявленными при углубленном изучении классификации, терминологии и закономерностей течения почечных заболеваний. Так, большое место в трактовке отдельных нозологических форм мы старались отнести этиологии и эпидемиологии почечных заболеваний, связи заболеваемости со средой, профессиональными и многими другими факторами, являющимися определяющим условием профилактического направления советского здравоохранения. При знании этиологии, эпидемиологии, специфической нозологической формы почечного заболевания у отдельного больного относительно меньшее значение могут иметь морфологические и детальные клинические изменения со стороны почек. С другой стороны, установление лишь синдромно-морфологического типа заболевания, намечая, казалось бы, рациональные пути патогенетической кортикостероидной или иммунодепрессивной терапии, но без возможности проведения причинного лечения, нередко и при положительном эффекте не сопровождается теоретически ожидаемыми сдвигами гуморально-клеточного ответа, т. е. оказывается терапией более низкого ранга, лишь симптоматической.

Является фактом, как одна и та же внешняя средовая причина может вызвать у разных лиц в зависимости от состояния реактивности их организма на данный момент различное забо-

лечение, так и одно и то же лекарство может у разных лиц в состоянии различной реактивности, при различном основном заболевании вызвать различный, положительный или отрицательный ответ. Так, кортикостероиды у больных ревматоидным артритом ускоряют свойственный вообще этой болезни амилоидоз, в то время как у больных системной красной волчанкой, получающих при поражении почек, как правило, высокие и сверхвысокие дозы кортикостероидов, никогда не возникает амилоидоз, не свойственный этой болезни. При направлении больных нефритом на плановую тонзиллэктомию, проводимую все еще довольно широко, редко достигается улучшение почечного процесса, и в то же время имеются указания, что тонзиллэктомию значительно повышает риск заболеваний лимфогранулематозом.

Таким образом, следует все острее ставить вопрос об ограничении лекарственной терапии небольшим числом средств, назначаемых по строго определенным показаниям и с учетом возможности разнообразного побочного действия лекарств, вреда полифармации. В то же время необходимо быстро внедрять в практику действительно активные методы лечения, хотя и разрабатываемые иной раз эмпирическим путем. Так, доказано, что серии переливаний донорской крови перед трансплантацией почки значительно повышают приживаемость аллогraftа. В единичных наблюдениях отмечено, что небольшие дозы донорской крови вызывали резкое улучшение состояния больных «истинной склеродермической почкой», при которой еще недавно успех видели единственно от бинифрэктомии с переводом больных на гемодиализ или от пересадки почки.

Наконец, в отличие от «Основ нефрологии», настоящее руководство характеризует большая сближенность авторского коллектива специалистов 1 ММИ им. Сеченова — кафедры терапии и профзаболеваний, проблемной лаборатории нефрологии, Всесоюзного центра хронического гемодиализа, кафедры патологической анатомии, кафедры госпитальной хирургии и кафедры урологии; лишь отдельные главы написаны крупными учеными других учреждений страны.

*Академик АМН СССР*  
Е. М. ТАРЕЕВ

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	— антидиуретический гормон гипофиза
АКТГ	— адренкортикотропный гормон
АЛГ	— антилимфоцитарный глобулин
АЛС	— антилимфоцитарная сыворотка
АЛК	— аминолевулиновая кислота
АЛТ	— аланиновая аминотрансфераза
АМФ	— аденозинмонофосфат
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
АРП	— активность ренина плазмы
АСТ	— аспарагиновая аминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
АТФ-азы	— аденозинтрифосфатаза
БМ	— базальная мембрана
ВСК	— внутрисосудистая коагуляция
ГТТ	— гамма-глутамилтранспептидаза
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГК	— глюкокортикостерониды
ГН	— гломерулонефрит
Г-6-ФДН	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГ	— диабетический гломерулосклероз
ДКВ	— дискоидная красная волчанка
нДНК	— нативная дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТС	— дигидротахистерон
ЕДТА	— Европейская ассоциация диализа и трансплантации
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИК	— интерстициальные клетки
КГГТ	— круглые гомогенные гематоксилиновые тельца
КС	— кортикостерониды
КФ	— клубочковая фильтрация
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛАП	— лейцинаминопептидаза
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛП	— липопротеиды
МДН	— масса действующих нейтронов
НАГ	— N-ацетил- $\beta$ -глюкозамидиназа
НС	— нефротический синдром

НЭЖК	— неэстерифицированные жирные кислоты
ОВЖ	— объем внеклеточной жидкости
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПС	— общее периферическое сопротивление
ПАГ	— парааминогиппурат
ПГ	— паратгормон
ПГА	— первичный генерализованный амилоидоз
ПГЛА	— постгепариновая липолитическая активность
ПГС	— почечный гипертонический синдром
ПДФ	— продукты деградации фибрин-фибриногена
ПК	— почечный кровоток
ПКА	— почечный канальцевый ацидоз
ПП	— почечный плазмоток
ПТА	— почечный тубулярный ацидоз
РВТЛ	— реакция бластной трансформации лимфоцитов
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
РЭС	— ретикулоэндотелиальная система
СКВ	— системная красная волчанка
СКЛ	— склеродермия
СТГ	— соматотропный гормон
ТПН	— терминальная почечная недостаточность
ФГА	— фитогемагглютинин
ХАГ	— хронический активный гепатит
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭДТА	— этилендиаминтетра-ацетат
ЭПК	— эффективный почечный кровоток
ЭРП	— эритропоэтин
ЭЧК	— эритропоэтинчувствительные клетки
ЮГА	— юкстагломерулярный аппарат
ЮГИ	— юкстагломерулярный индекс
ЮМА	— юкстамедуллярный аппарат

## Глава I

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПОЧЕК

Особенности и специфика функций почек объясняются своеобразием специализации их структуры. Функциональная морфология почек изучается на разных структурных уровнях — от макромолекулярного и ультраструктурного до органного и системного. Так, гомеостатические функции почек и их нарушения имеют морфологический субстрат на всех уровнях структурной организации этого органа. Ниже рассматривается своеобразие тонкой структуры нефрона, строения сосудистой, нервной и гормональной систем почек, позволяющее понять особенности функций почек и их нарушения при важнейших почечных заболеваниях.

#### СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ НЕФРОНА

Нефрон, состоящий из сосудистого клубочка, его капсулы и почечных канальцев (рис. 1), имеет высокую структурно-функциональную специализацию. Эта специализация определяется гистологическими и физиологическими особенностями каждого составного элемента клубочковой и канальцевой части нефрона.

**Сосудистый клубочек.** В каждой почке содержится приблизительно 1,2—1,3 млн. клубочков [Gray H., 1973; Bargmann W., 1978]. Сосудистый клубочек имеет около 50 капиллярных петель, между которыми найдены анастомозы [Spinelli F., 1974], что позволяет клубочку функционировать как «диализирующая система». Стенка капилляра представляет собой клубочковый фильтр, состоящий из эпителия, эндотелия и расположенной между ними базальной мембраны (БМ) (рис.2).

Эпителий клубочка, или подоцит, состоит из крупного клеточного тела с ядром в его основе, митохондриями, пластинчатым комплексом, эндоплазматической сетью, фибриллярными структурами и другими включениями. Строение подоцитов и их взаимоотношения с капиллярами хорошо изучены в последнее время с помощью растрового электронного микроскопа [Buss H., 1970; Miyoshi M. et al., 1971; Skaaring P., Kjaergaard J., 1974; Spinelli F., 1974]. Показано, что большие отростки подоцита отходят из перинуклеарной зоны; они напоминают «подушки», охватывающие значительную поверхность капилляра. Малые отростки, или педикюлы, отходят от больших почти перпендикулярно, переплетаются между собой и закры-

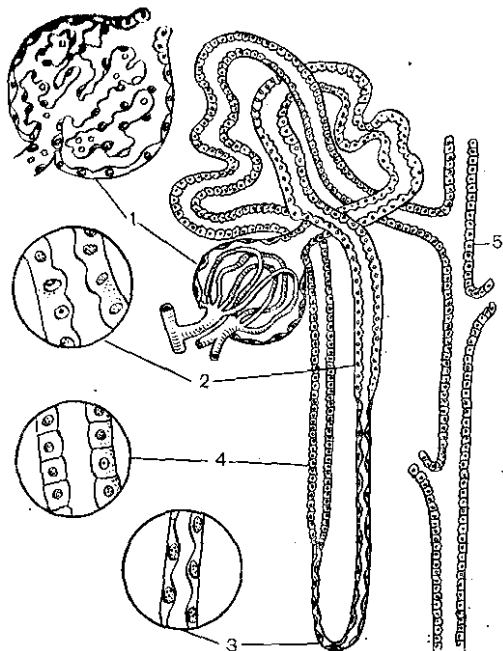
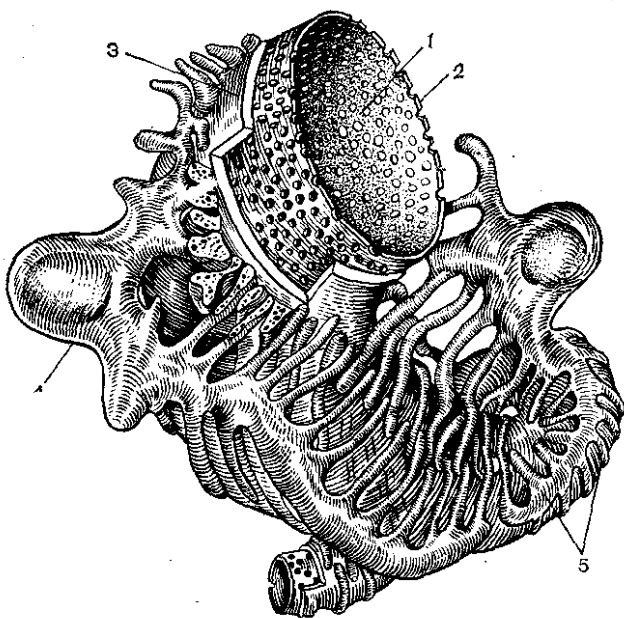


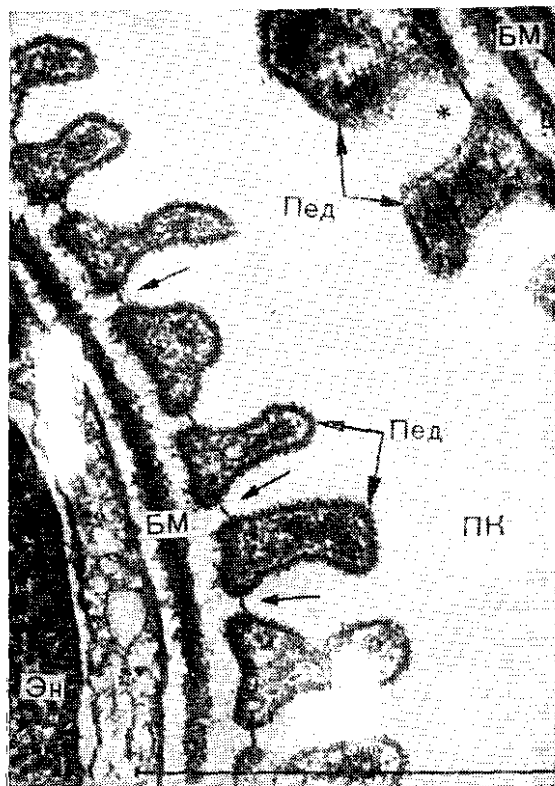
Рис. 1. Строение нефрона.  
 1 — сосудистый клубочек; 2 — главный (проксимальный) отдел канальцев; 3 — тонкий сегмент петли Генле; 4 — дистальный отдел канальцев; 5 — собирательные трубки.

Рис. 2. Гломерулярный фильтр. Схема строения стенки капилляра почечного клубочка [Freeman, 1964].  
 1 — просвет капилляра; 2 — эндотелий; 3 — БМ; 4 — подоцит; 5 — малые отростки подоцита (педиккулы).



Электроннограмма  
фильтра  
P., Karnovsky

БМ — базальная мембрана;  
Эн — эндотелиальные клетки; Эп — эпителиальные клетки;  
Пед — педиклы; \* — полость капсулы; стрелками показана щелевая диафрагма. X88 000.



образуют все свободное от больших отростков пространство капилляра (рис. 3, 4). Педиклы тесно прилежат друг к другу, межпедиккулярное пространство составляет 25—30 нм [Latta H., 1970].

Подоциты связаны между собой пучковыми структурами — «residual junction» [Kuhn K., Reale S., 1975], образующимися из микролеммы. Фибриллярные структуры особенно отчетливо выражены между малыми отростками подоцитов, где они образуют так называемую щелевую диафрагму — slit diaphragm (см. рис. 3), который отводится большая роль в гломерулярной фильтрации. Щелевая диафрагма, имея филаментарное строение (толщина 6 нм, длина 11 нм), образует своеобразную решетку, или систему пор фильтрации, диаметр которых у человека 5—12 нм [Rodewald R. et al., 1974; Schneeberger E. et al., 1975]. Снаружи щелевая диафрагма покрыта гликокаликсом, т. е. сialопротеиновым слоем цитолеммы подоцита, внутри она граничит с lamina rara externa БМ капилляра (рис. 5).

Функцию фильтрации осуществляет не только щелевая диафрагма, но и миофиламенты цитоплазмы подоцитов [Accinni L. et al., 1975; Trenchev P. et al., 1976], с помощью которых про-



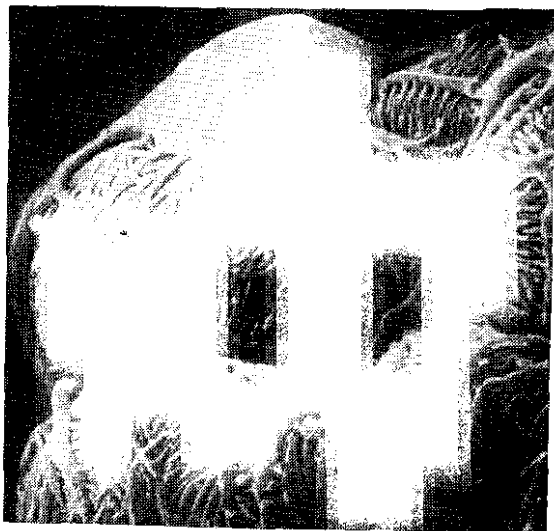


Рис. 4. Поверхность капиллярной петли клубочка покрыта телом подоцита и его отростками (педиклами), между которыми видны межпедиклярные щели [Spinelli F. et al., 1972]. Сканирующий электронный микроскоп.  $\times 6600$ .

исходит их сокращение. Так, «субмикроскопические насосы» перекачивают ультрафильтрат плазмы в полость капсулы клубочка. Той же функции транспорта первичной мочи служит и система микротрубочек подоцитов [Latta H., 1970; Tyson G., 1977]. С подоцитами связана не только функция фильтрации, но и продукция вещества БМ [Dechenue Ch. et al., 1975]. В цистернах гранулярной эндоплазматической сети этих клеток находят материал, аналогичный веществу базальной мембраны, что подтверждается автордиографической меткой [Romen W. et al., 1976].

Изменения подоцитов чаще всего бывают вторичными и обычно наблюдаются при протеинурии, нефротическом синдроме (НС). Они выражаются в гиперплазии фибриллярных структур клетки, исчезновении педикл, вакуолизации цитоплазмы и

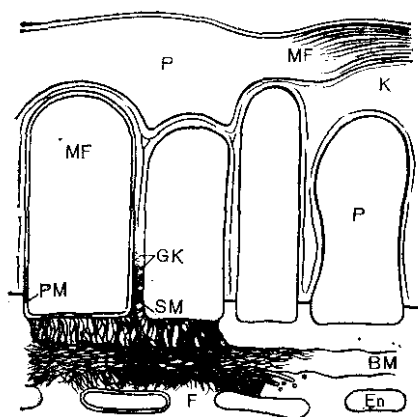


Рис. 5. Схема взаимоотношений элементов гломерулярного фильтра. Подоциты (P), содержащие миофиламенты (MF), окружены плазматической мембраной (PM). Филаменты базальной мембраны (BM) образуют между малыми отростками подоцитов щелевую диафрагму (SM), покрытую снаружи гликокаликсом (GK) плазматической мембраны; те же филаменты BM связаны с эндотелиальными клетками (En), оставляя свободными лишь его поры (F) [Latta H., 1970].

нарушении шелевой диафрагмы. Эти изменения связаны как с первичным повреждением базальной мембраны, так и с самой протеинурией [Серов В. В., Куприянова Л. А., 1972]. Инициальные и типичные изменения подоцитов в виде исчезновения их отростков характерны лишь для липоидного нефроза, который хорошо воспроизводится в эксперименте с помощью аминонуклеозида [Rodewald R., Karnovsky M., 1974; Seiler M. et al., 1977].

Эндотелиальные клетки капилляров клубочка имеют поры размером до 100—150 нм (см. рис. 2) и снабжены специальной диафрагмой [Rhodin J., 1962; Thoenes W., 1965; Spinelli F., 1974]. Поры занимают около 30% эндотелиальной выстилки, покрытой гликокаликсом. Поры рассматривают как основной путь ультрафильтрации, но допускают и трансэндотелиальный путь, минуя поры; в пользу этого допущения говорит высокая пиноцитозная активность гломерулярного эндотелия. Помимо ультрафильтрации, эндотелий гломерулярных капилляров участвует в образовании вещества БМ [Walker F., 1973].

Изменения эндотелия капилляров клубочка разнообразны: набухание, вакуолизация, некробиоз, пролиферация и десквамация, однако преобладают деструктивно-пролиферативные изменения, столь характерные для гломерулонефрита (ГН).

Базальная мембрана клубочковых капилляров, в образовании которой участвуют не только подоциты и эндотелий [Asworth C. et al., 1960], но и мезангиальные клетки [Bencosme S., Morrin P., 1967], имеет толщину 250—400 нм и в электронном микроскопе выглядит трехслойной: центральный плотный слой (*lamina densa*) окружен более тонкими слоями с наружной (*lamina rara externa*) и внутренней (*lamina rara interna*) стороны (см. рис. 3). Собственно БМ служит *lamina densa*, состоящая из филаментов белка, подобного коллагену, гликопротеинов и липопротеинов [Merker H., 1965; Kefalides N., Winzler R., 1966; Geyer G. et al., 1970; Misra R., Berman L., 1972]; наружный и внутренний слои, содержащие мукополисахариды, являются по существу гликокаликсом подоцитов и эндотелия [Geyer G. et al., 1970]. Филаменты *lamina densa* толщиной 1,2—2,5 нм входят в «подвижные» соединения с молекулами окружающих их веществ и образуют тиксотропный гель [Menefee M., Müller C., 1967]. Неудивительно, что вещество мембраны тратится на осуществление функции фильтрации: БМ полностью обновляет свою структуру в течение года [Walker F., 1973].

С присутствием в плотной пластинке коллагеноподобных филаментов связана гипотеза о порах фильтрации в базальной мембране. Показано, что средний радиус пор мембраны равен  $2,9 \pm 1$  нм и определяется расстоянием между нормально расположенными и неизменными филаментами коллагеноподобного белка [Gekle D., Merker H., 1966]. При падении гидростатического давления в капиллярах клубочков первоначальная «упа-

ковка» коллагеноподобных филаментов в БМ изменяется, что ведет к увеличению размера пор фильтрации [Ryan G., Каглов-ский М., 1975]. Предполагают, что при нормальном кровотоке поры базальной мембраны гломерулярного фильтра достаточно велики и могут пропускать молекулы альбумина, IgG, каталазы, но проникновение этих веществ ограничено высокой скоростью фильтрации. Фильтрация ограничена также дополнительным барьером гликопротеинов (гликокаликс) между мембраной и эндотелием, причем этот барьер в условиях нарушенной гломерулярной гемодинамики повреждается.

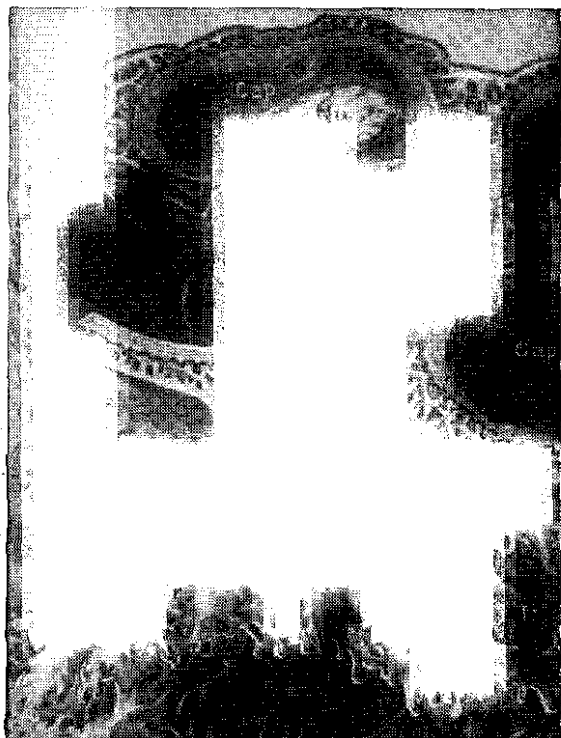
Для объяснения механизма протеинурии при повреждении базальной мембраны большое значение имели методы с применением маркеров, в которых учтен электрический заряд молекулы [Chang R. et al., 1975; Rennke H. et al., 1977]. Исследователи пришли к выводу, что для поддержания нормальной клубочковой фильтрации большое значение имеет отрицательный заряд стенки капилляров клубочков. Благодаря отрицательному заряду БМ и гликокаликсовой оболочки, покрывающей подоциты, от стенки капилляра отталкиваются белковые молекулы плазмы, которые при физиологических значениях рН имеют отрицательный заряд. Белки плазмы поэтому не проходят дальше субэндотелиального слоя БМ, но для тех молекул, которые прошли ее, последним барьером является щелевая диафрагма. Инициальными моментами в возникновении протеинурии служат очаговые дефекты гломерулярной БМ (микрופерфорации, очаговое оголение подоцитов). Через такие очаговые дефекты белки выходят в полость капсулы, что в свою очередь изменяет первоначальный заряд стенки капилляра, снимает часть отрицательного заряда. Это приводит к усилению фильтрации белков через гломерулярный фильтр и появлению протеинурии [Arisz L. et al., 1977].

Изменения БМ клубочка характеризуются ее утолщением, гомогенизацией, разрыхлением и фибриллярностью. Утолщение БМ встречается при многих заболеваниях с протеинурией. При этом наблюдаются увеличение промежутков между филаментами мембраны и деполимеризация цементирующего вещества, с чем связывают повышенную порозность мембраны для белков плазмы крови. Кроме того, к утолщению БМ гломерул ведут мембранозная трансформация (по J. Churg), в основе которой лежит избыточная продукция вещества БМ подоцитами, и мезангиальная интерпозиция (по M. Arakawa, P. Kimmelstiel), представленная «выселением» отростков мезангиоцитов на периферию капиллярных петель, отслаивающих эндотелий от БМ.

При многих заболеваниях с протеинурией, помимо утолщения мембраны, методом электронной микроскопии выявляются различные отложения (депозиты) в мембране или в непосредственной близости от нее. При этом каждому отложению той или иной химической природы (иммунные комплексы, амилоид, глиалин) соответствует своя ультраструктура. Наиболее часто в БМ

Рис. 6. Мезангий (схема).

Мез — мезангий; Мсп — отросток мезангиальной клетки, перфорирующий БМ капилляра (Сар); Рд — подоцит с большими отростками (трабекулами — Тг) и малыми отростками (педикулами — Пр); Nu — ядро; Fe — поры в эндотелии.



выявляются депозиты иммунных комплексов, что ведет не только к глубоким изменениям самой мембраны, но и к деструкции подоцитов, гиперплазии эндотелиальных и мезангиальных клеток.

Капиллярные петли связывает друг с другом и подвешивает наподобие брыжейки к гломерулярному полюсу соединительная ткань клубочка, или мезангий (рис. 6), структура которого подчинена в основном функции фильтрации. С помощью электронного микроскопа и методов гистохимии внесено много нового в прежние представления о волокнистых структурах и клетках мезангия. Показаны гистохимические особенности основного вещества мезангия приближающие его к фибромуцину фибрилл, способных воспринимать серебро, и клеток мезангия, отличающихся ультраструктурной организацией от эндотелия, фибробласта и гладкомышечного волокна.

В мезангиальных клетках, или мезангиоцитах, хорошо выражены пластинчатый комплекс, гранулярная эндоплазматическая сеть, в них много мелких митохондрий, рибосом. Цитоплазма клеток богата основными и кислыми белками, тирозином, триптофаном и гистидином, полисахаридами, РНК, гликогеном. Своеобразие ультраструктуры и богатство пластического материала объясняют высокие секреторные и гиперпластические

потенции мезангиальных клеток [Layton J., 1963]. Мезангиоциты способны реагировать на те или иные повреждения гломерулярного фильтра продукцией вещества БМ [Bencosme S., Morrin P., 1967; Striker G. et al., 1973], в чем проявляется репаративная реакция в отношении основного компонента гломерулярного фильтра. Гипертрофия и гиперплазия мезангиальных клеток ведут к расширению мезангиума, к его интерпозиции [Arakawa M., Kimmelstiel P., 1969], когда отростки клеток, окруженные мембраноподобным веществом, или сами клетки выселяются на периферию клубочка, что вызывает утолщение и склероз стенки капилляра, а в случае прорыва эндотелиальной выстилки — облитерацию его просвета. С интерпозицией мезангия связано развитие гломерулосклероза при многих гломерулопатиях (ГН, диабетический и печеночный гломерулосклероз и т. д.).

Мезангиальные клетки как один из компонентов юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) [Ушкалов А. Ф., Вихерт А. М., 1972; Зуфаров К. А., 1975; Rouiller C., Orci L., 1971] способны в определенных условиях к инкреции ренина [Cantin M. et al., 1977]. Этой функции служат, видимо, взаимоотношения отростков мезангиоцитов с элементами гломерулярного фильтра: определенное количество отростков перфорирует эндотелий клубочковых капилляров, проникает в их просвет и имеет непосредственные контакты с кровью [Huhn H. et al., 1962].

Помимо секреторной (синтез коллагеноподобного вещества базальной мембраны) и инкреторной (синтез ренина) функций, мезангиоциты выполняют и фагоцитарную функцию [Latta H., Maunsbach A., 1962; Atkins R. et al., 1975; Elema J. et al., 1976] — «очищения» клубочка, его соединительной ткани. Считают, что мезангиоциты способны к сокращению, которое подчинено фильтрационной функции. Это предположение основано на том, что в цитоплазме мезангиальных клеток найдены фибриллы, обладающие актиновой и миозиновой активностью [Besker C., 1972; Scheinmann J. et al., 1976].

Капсула клубочка представлена БМ и эпителием. Мембрана, продолжающаяся в главный отдел канальцев, состоит из ретикулярных волокон. Тонкие коллагеновые волокна закрепляют клубочек в интерстиции [Andrews P., Porter K., 1974]. Эпителиальные клетки фиксированы на базальной мембране с помощью филаментов, содержащих актомиозин [Zimmermann H., Boseck S., 1972; Unsicker K., Krich V., 1975]. На этом основании эпителий капсулы рассматривают как разновидность миоэпителия, изменяющего объем капсулы, что служит функции фильтрации. Эпителий имеет кубическую форму, но в функциональном отношении близок к эпителию главного отдела канальцев [Hanke J. et al., 1975]; в области полюса клубочка эпителий капсулы переходит в подциты.

**Почечные канальцы.** Канальцевую часть нефрона принято

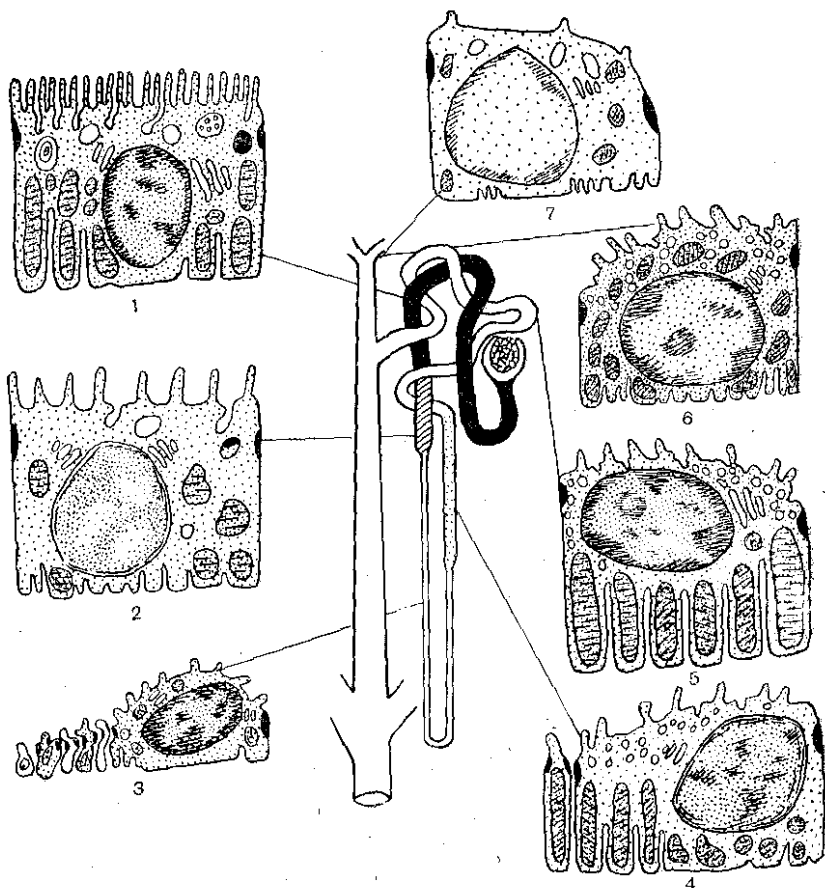


Рис. 7. Схема ультраструктуры клеток канальцев различных отделов нефрона [Rhodin J., 1958].

1 — клетка извитой части главного отдела; 2 — клетка прямой части главного отдела; 3 — клетка тонкого сегмента петли Генле; 4 — клетка прямой (восходящей) части дистального отдела; 5 — клетка извитой части дистального отдела; 6 — «темная» клетка связующего отдела и собирательной трубки; 7 — «светлая» клетка связующего отдела и собирательной трубки.

делит на четыре отдела: 1) главный (проксимальный); 2) тонкий сегмент петли Генле; 3) дистальный; 4) собирательные трубки [Bargmann W., 1978].

Главный (проксимальный) отдел состоит из извитой и прямой частей. Клетки извитой части имеют более сложное строение, чем клетки других отделов нефрона. Это высокие (до 8 мкм) клетки со щеточной каемкой, внутриклеточными мембранами, большим числом правильно ориентированных митохондрий, хорошо развитыми пластинчатым комплексом и эндоплазматической сетью, лизосомами и другими ультраструктурами (рис. 7, 8, 9). В их цитоплазме много аминокислот, основных и кислых белков, полисахаридов и активных



Рис. 8. Ультраструктура клетки главного отдела канальцев: многочисленные митохондрии (М), окруженные внутриклеточными мембранами, щеточная каемка (ЩК), вакуоли (В) в апикальных отделах клетки, крупное ядро (Я). Электронограмма.  $\times 8000$ .

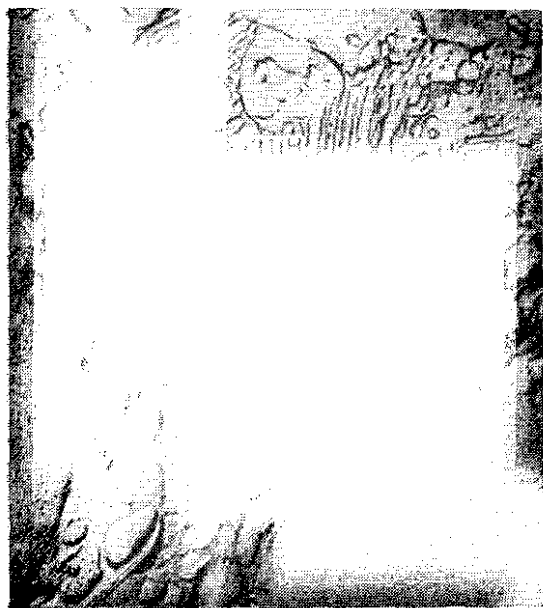


Рис. 9. Ультраструктура клетки главного отдела канальцев. Метод замораживания - скалывания. Обозначения те же, что на рис. 8.

SH-групп, высокоактивных дегидрогеназ, диафораз, гидролаз [Серов В. В., Уфимцева А. Г., 1977; Jakobsen N., Jørgensen F., 1975].

Клетки прямой (нисходящей) части главного отдела в основном имеют то же строение, что и клетки извитой части, но пальцевидные выросты щеточной каемки более грубые и короткие, внутриклеточных мембран и митохондрий меньше, они не так строго ориентированы, значительно меньше цитоплазматических гранул.

Щеточная каемка состоит из многочисленных пальцевидных выростов цитоплазмы, покрытых клеточной мембраной и гликокаликсом. Их число на поверхности клетки достигает 6500, что увеличивает рабочую площадь каждой клетки в 40 раз [Bargmann W., 1978]. Эти сведения дают представление о поверхности, на которой совершается обмен в проксимальном отделе канальцев. В щеточной каемке доказана активность щелочной фосфатазы, АТФ-азы, 5-нуклеотидазы, аминопептидазы и ряда других ферментов [Wachsmuth E., Stoye J., 1976]. Мембрана щеточной каемки содержит натрийзависимую транспортную систему. Считают, что гликокаликс, покрывающий микроворсинки щеточной каемки, проницаем для малых молекул. Большие молекулы поступают в каналец с помощью пиноцитоза, который осуществляется благодаря кратерообразным углублениям в щеточной каемке [Andrews P., Porter K., 1974].

Внутриклеточные мембраны образованы не только изгибами БМ клетки, но и латеральными мембранами соседних клеток, которые как бы перекрывают друг друга. Внутриклеточные мембраны являются по существу и межклеточными, что служит активному транспорту жидкости. При этом главное значение в транспорте придается базальному лабиринту, образованному выпячиваниями БМ внутрь клетки; он рассматривается как «единое диффузионное пространство» [Thoenes W., 1968].

Многочисленные митохондрии расположены в базальной части между внутриклеточными мембранами, что и создает впечатление их правильной ориентации. Каждая митохондрия, таким образом, заключена в камере, образованной складками внутри- и межклеточных мембран. Это позволяет продуктам энзиматических процессов, развивающихся в митохондриях, легко выходить за пределы клетки. Энергия, вырабатываемая в митохондриях, служит как транспорту вещества, так и секреции, осуществляемой с помощью гранулярной эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса, который претерпевает циклические изменения в различные фазы диуреза.

Ультраструктура и ферментохимия клеток канальцев главного отдела объясняют его сложную и дифференцированную функцию. Щеточная каемка, как и лабиринт внутриклеточных мембран, является своеобразным приспособлением для колоссальной по объему функции реабсорбции, выполняемой этими клетками. Ферментная транспортная система щеточной каемки,



зависимая от натрия, обеспечивает реабсорбцию глюкозы, аминокислот, фосфатов [Наточин Ю. В., 1974; Kinne R., 1976]. С внутриклеточными мембранами, особенно с базальным лабиринтом, связывают реабсорбцию воды, глюкозы, аминокислот, фосфатов и ряда других веществ [Kinne R., 1976], которую выполняет натрийнезависимая транспортная система мембран лабиринта.

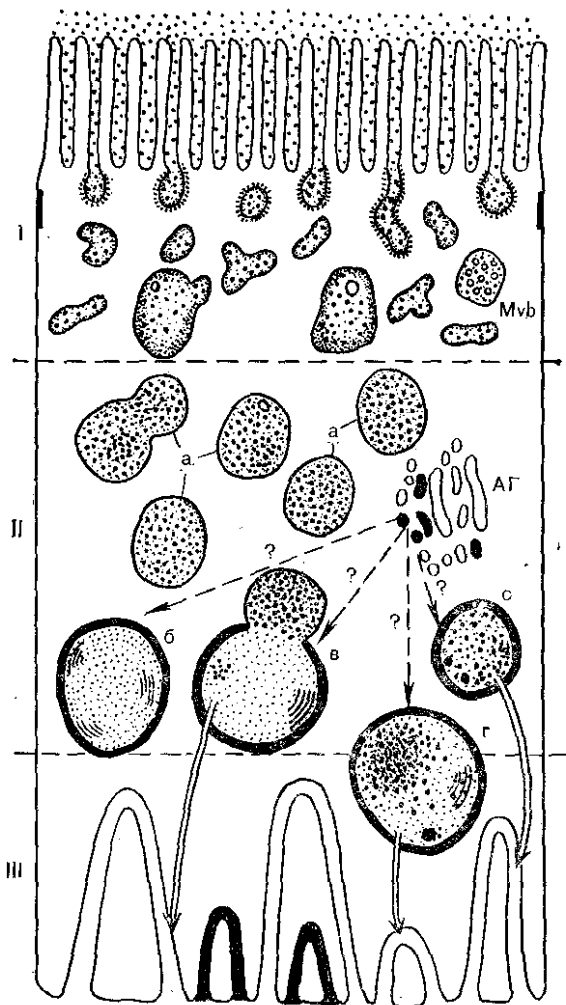
Особый интерес представляет вопрос о канальцевой реабсорбции белка. Считают доказанным, что весь фильтрующийся в клубочках белок реабсорбируется в проксимальном отделе канальцев, чем объясняется его отсутствие в моче здорового человека. Это положение основывается на многих исследованиях, выполненных, в частности, с помощью электронного микроскопа. Так, транспорт белка в клетке проксимального канальца изучен в опытах с микроинъекцией меченного <sup>131</sup>I альбумина непосредственно в каналец крысы с последующей электронной-микроскопической радиографией этого канальца [Maunsbach A., 1966]. Альбумин находят прежде всего в инвагинатах мембраны щеточной каемки, затем в пиноцитозных пузырьках, которые сливаются в вакуоли. Белок с вакуолей появляется затем в лизосомах и пластинчатом комплексе (рис. 10) и расщепляется гидролитическими ферментами [Thoenes W., Langer K., 1969]. Вероятнее всего, «основные усилия» высокой дегидрогеназной, диафоразной и гидролазной активности в проксимальном отделе канальцев направлены на реабсорбцию белка.

В связи с этими данными становятся понятными механизмы «повреждения» канальцев главного отдела. При НС любого генеза, протеинурических состояниях изменения эпителия канальцев проксимального отдела в виде белковой дистрофии (гиалиново-капельной, вакуольной) отражают резорбционную недостаточность канальцев в условиях повышенной порозности гломерулярного фильтра для белка [Давыдовский И. В., 1958; Серов В. В., 1968]. Нет необходимости видеть в изменениях канальцев при НС первично-дистрофические процессы. В равной мере нельзя рассматривать и протеинурию как результат только повышенной порозности гломерулярного фильтра. Протеинурия при нефрозах отражает как первичное повреждение фильтра почки, так и вторичное истощение (блокаду) ферментных систем канальцев, осуществляющих реабсорбцию белка.

При ряде инфекций и интоксикаций блокада ферментных систем клеток канальцев главного отдела может наступить остро, поскольку эти каналцы первыми подвергаются действию токсинов и ядов при их элиминации почками. Активация гидролаз лизосомного аппарата клетки завершает в ряде случаев дистрофический процесс развитием некроза клетки (острый нефроз). В свете приведенных данных становится понятной патология «выпадения» ферментов канальцев почек наследственного порядка (так называемые наследственные канальцевые

Рис. 10. Схема реабсорбции белка клеткой канальцев главного отдела [Thoenes W., Langer K., 1969].

I — микропиноцитоз у основания щеточной каемки; Mvb — вакуоли, содержащие белок ферритин; II — заполненные ферритином вакуоли (а) перемещаются к базальной части клетки; б — лизосома; в — слияние лизосомы с вакуолью; г — лизосомы с инкорпорированным белком; АГ — пластинчатый комплекс с цистернами, содержащими КФ (окрашены в черный цвет); III — выделение через БМ низкомолекулярных фрагментов реабсорбированного белка, образовавшихся после «переваривания» в лизосомах (показано двойными стрелками).



ферментопатии). Определенная роль в повреждении канальцев (тубулолизис) отводится антителам, реагирующим с антигеном тубулярной базальной мембраны и щеточной каемки.

Клетки тонкого сегмента петли Генле характеризуются той особенностью, что внутриклеточные мембраны и пластинки пересекают тело клетки на всю ее высоту, образуя в цитоплазме щели шириной до 7 нм [Bargmann W., 1978]. Создается впечатление, что цитоплазма состоит из отдельных сегментов, причем часть сегментов одной клетки как бы вклинивается между сегментами соседней клетки (см. рис. 7). Ферментохимия тонкого сегмента отражает функциональную особенность этого отдела нефрона, который как дополнительное приспособление уменьшает до минимума фильтрационный за-

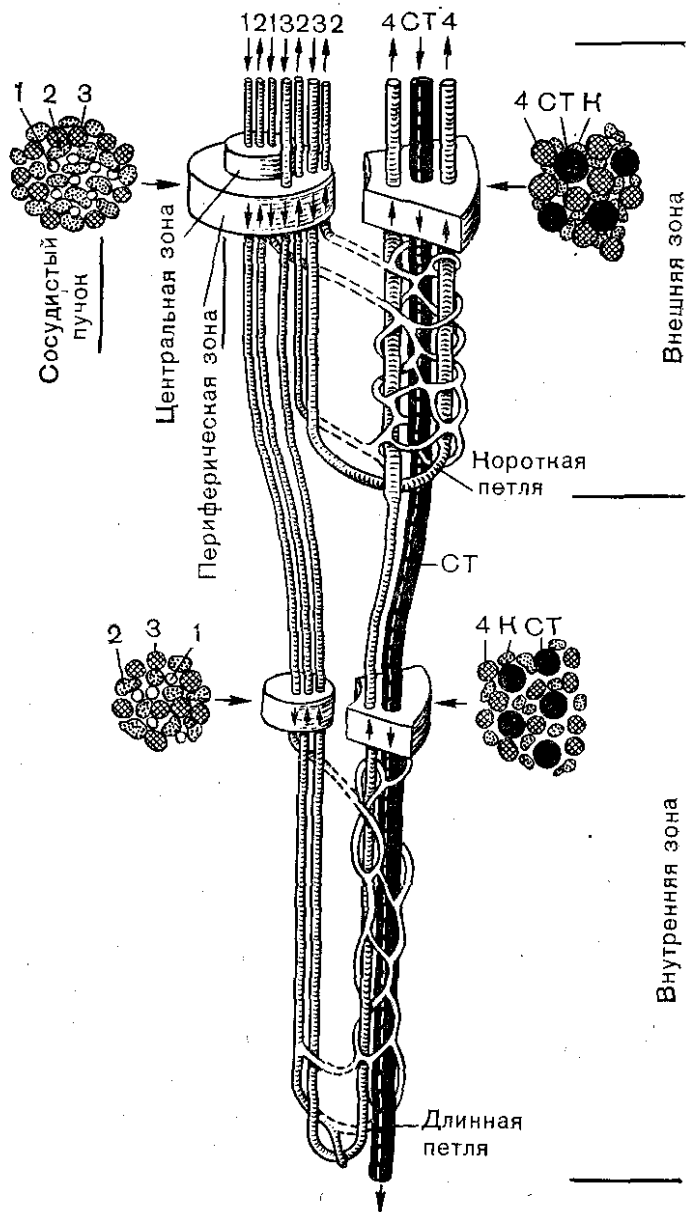


Рис. 11. Схема расположения структур противоточно-множительной системы в мозговой веществе почки [Kriz W., Lever A., 1969].

1 — артериальный прямой сосуд; 2 — венозный прямой сосуд; 3 — тонкий сегмент петли Генле; 4 — прямая часть дистального отдела; СТ — собирательные трубки; К — капилляры.

ряд воды и обеспечивает ее «пассивную» резорбцию [Уфимцева А. Г., 1963]. Соподчиненная работа тонкого сегмента петли Генле, канальцев прямой части дистального отдела, собирательных трубок и прямых сосудов пирамид обеспечивает осмотическое концентрирование мочи на основе противоточного умножителя [Wigz H. et al., 1951]. Новые представления о пространственной организации противоточно-множительной системы (рис. 11) убеждают в том, что концентрирующая деятельность почки обеспечивается не только структурно-функциональной специализацией различных отделов нефрона, но и высокоспециализированным взаиморасположением канальцевых структур и сосудов почки [Перов Ю. Л., 1975; Kriz W., Lever A., 1969].

Дистальный отдел канальцев состоит из прямой (восходящей) и извитой частей (см. рис. 7). Клетки дистального отдела ультраструктурно напоминают клетки проксимального отдела. Они богаты сигарообразными митохондриями, заполняющими пространства между внутриклеточными мембранами, а также цитоплазматическими вакуолями и гранулами вокруг ядра, расположенного апикально, но лишены щеточной каемки. Эпителий дистального отдела богат аминокислотами, основными и кислыми белками, РНК, полисахаридами и реактивными SH-группами; для него характерна высокая активность гидролитических, гликолитических ферментов и ферментов цикла Кребса.

Сложность устройства клеток дистальных канальцев, обилие митохондрий, внутриклеточных мембран и пластического материала, высокая ферментативная активность свидетельствуют о сложности их функции — факультативной реабсорбции, направленной на поддержание постоянства физико-химических условий внутренней среды. Факультативная реабсорбция регулируется в основном гормонами задней доли гипофиза, надпочечников и ЮГА почки. Местом приложения действия антидиуретического гормона гипофиза (АДГ), в почке, «гистохимическим плацдармом» этой регуляции служит система гиалуроновая кислота — гиалуронидаза, заложенная в пирамидах, главным образом в их сосочках. Альдостерон, а по некоторым данным, и кортизон влияют на уровень дистальной реабсорбции прямым включением в ферментную систему клетки, обеспечивающую перенос ионов натрия из просвета канальца в интерстиций почки. Особое значение в этом процессе принадлежит эпителию прямой части дистального отдела, причем дистальный эффект действия альдостерона опосредован секрецией ренина, закрепленной за клетками ЮГА. Ангиотензин, образующийся под действием ренина, не только стимулирует секрецию альдостерона, но и участвует в дистальной реабсорбции натрия.

В извитой части дистального отдела канальца, там, где он подходит к полюсу сосудистого клубочка, различают *macula densa* [Kaissling B. et al., 1977]. Эпителиальные клетки в этой части становятся цилиндрическими, их ядра — гиперхромными; они располагаются полисадообразно, причем непрерывной ба-

зальной мембраны здесь нет. Клетки *macula densa* имеют тесные контакты с гранулированными эпителиоидными клетками и *Iacis*-клетками ЮГА, что обеспечивает влияние химического состава мочи дистального канальца на гломерулярный кровоток и, наоборот гормональные влияния ЮГА на *macula densa* (см. *Эндокринные аппараты почек*).

Со структурно-функциональной особенностью канальцев дистального отдела, их повышенной чувствительностью к кислородному голоданию связано до некоторой степени их избирательное поражение при острых гемодинамических повреждениях почек, в патогенезе которых основную роль играют глубокие нарушения почечного кровообращения с развитием аноксии тубулярного аппарата. В условиях острой аноксии клетки дистальных канальцев подвергаются воздействию содержащей токсические продукты кислой мочи, что ведет к их поражению вплоть до некроза. При хронической аноксии клетки дистального канальца чаще, чем проксимального, подвергаются атрофии.

Собирательные трубки, выстланные кубическим, а в дистальных отделах цилиндрическим эпителием (светлые и темные клетки) с хорошо развитым базальным лабиринтом, высокопроницаемы для воды. С темными клетками связывают секрецию ионов водорода, в них обнаружена высокая активность карбоангидразы [Зуфаров К. А. и др., 1974]. Пассивный транспорт воды в собирательных трубках обеспечивается особенностями и функциями противоточно-множительной системы [Wirz H., 1953]. Заканчивая описание гистофизиологии нефрона, следует остановиться на его структурно-функциональном различии в разных отделах почки. На этом основании выделяют кортикальные и юкстамедуллярные нефроны, различающиеся строением клубочков и канальцев, а также своеобразием функции; различно и кровоснабжение этих нефронов (см. *Кровеносная система почки*).

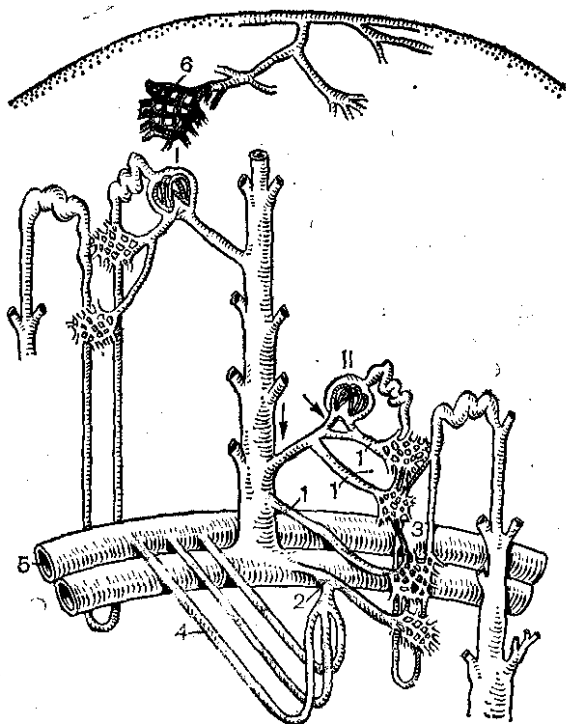
## КРОВЕНОСНАЯ СИСТЕМА ПОЧКИ

Архитектоника кровеносной системы почки подчинена autoreгуляции почечного кровообращения, дифференциации кровотока в корковом и мозговом веществе [Bargmann W., 1978]. Этим целям служат два структурно и функционально разных круга кровообращения в почках: большой (кортикальный) и малый (юкстамедуллярный) (рис. 12).

Кортикальный круг представлен сосудами коркового вещества: междольковыми артериями, приносящими сосудами и сетью основной массы гломерул, выносящими сосудами и постгломерулярной капиллярной и венозной сетью коры. Юкстамедуллярный круг кровообращения почки (по J. Trueta) составляют проксимальные отрезки интерлобулярных артерий, приносящие артериолы юкстамедуллярных клубочков и сосудистая сеть, выносящие артериолы юкстамедуллярных клубочков, ар-

Рис. 12. Схема кровоснабжения кортикальной и юкстамедуллярной зон почки.

I — клубочек кортикальной зоны; II — клубочек юкстамедуллярной зоны; 1 — юкстамедуллярный кровоток; 2 — прямая артерия; 3 — перитубулярные интеркапиллярные анастомозы; 4 — прямые венулы; 5 — дуговая вена; 6 — венозный капсулярный анастомоз. Стрелками показана локализация клапанно-сфинктерных образований.



териальные и венозные компоненты сосудов пирамид, а также проксимальные отрезки интерлобулярных вен. Установлено, что элементами юкстамедуллярного пути почечного кровотока могут быть также межканальцевые капилляры кортико-медуллярной зоны, перигломерулярные сосудистые сплетения, связывающие афферентные и эфферентные артериолы юкстамедуллярных клубочков, а также негломерулярные артериовенозные анастомозы пограничного слоя почки.

Возможность кровообращения в почке по юкстамедуллярному «укороченному» пути обеспечивается прежде всего особым строением, а также своеобразием функции юкстамедуллярных клубочков и сосудов пограничного слоя почки. Юкстамедуллярные клубочки, составляющие  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{15}$  общего числа гломерул, в отличие от кортикальных имеют выносящие сосуды гораздо большего диаметра, чем приносящие. Широкие выносящие сосуды юкстамедуллярных клубочков обильно анастомозируют между собой и с венами, спускаются в пирамиды, где образуют широкопетлистые артериовенозные сплетения, после чего впадают в основные венозные стволы почки. Кроме того, у этих клубочков имеются анастомотические связи между приносящими и выносящими сосудами. Юкстамедуллярные клубочки рассматриваются, таким образом, не только как аппараты фильтрации, но и как дренажные системы.

Значение пограничного слоя в регуляции почечного кровотока огромно, поскольку в этой зоне происходит перераспределение крови между корой и пирамидами и устанавливается доля участия кортикального и юкстамедуллярного путей в почечном кровотоке.

В физиологических условиях перераспределение крови в почках происходит таким образом, что 85—90% течет по кортикальному и лишь 10—15% — по юкстамедуллярному пути [Trueta J., 1953]. Однако при определенных условиях основная масса крови может циркулировать по укороченному почечному пути; тогда юкстамедуллярный путь становится своеобразным шунтом (шунт Труета), по которому кровь сбрасывается в пирамиды, минуя корковое вещество, что ведет к избирательной ишемии коры вплоть до развития кортикальных некрозов почки.

J. Trueta и соавт. (1947), исходя из результатов своих разносторонних опытов, пришли к заключению, что почечное шунтирование связано с нервно-рефлекторными механизмами, развитием спазма артерий коркового вещества почки. Однако в последние годы доказано значение не только нервного, но и гуморального механизма в развитии шунта. Эти данные позволяют рассматривать шунтирование как один из вариантов ауторегуляции почечного кровотока.

#### ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И СТРОМА ПОЧКИ

Строение лимфатической системы почки подчинено функциональной специфике органа [Жданов Д. А., 1952, 1957; Бочаров В. Я., 1957; Kriz W., Dieterich H., 1970]. Начальные сети лимфатических капилляров (корни лимфатической системы почки) оплетают капсулу клубочков, канальцы, причем лимфатические капилляры имеют больший калибр, чем кровеносные. В гломерулах лимфатических капилляров нет.

Лимфатические капилляры вокруг клубочков и канальцев коркового вещества переходят в окружающие междольковые артерии и вены футлярообразные сети лимфатических капилляров (калибр некоторых из них достигает 25—30 мкм), причем между этими сетями есть анастомозы капиллярного типа. В интермедиарной зоне лимфатические капилляры, сопровождающие междольковые кровеносные сосуды, укрупняются и впадают в лимфатические сосуды (диаметром до 50 мкм), имеющие клапаны и в виде сплетений-футляров окутывающие дуговые артерии и вены. A. Babics и F. Renyi-Vamos (1952) называют эти лимфатические сосуды, стенка которых имеет все три слоя (интима, медиа и адвентиция), дугообразными, а В. Я. Бочаров (1957) обозначает их как первопорядковые. В интермедиарной зоне, над основанием пирамид, сплетения лимфатических сосудов по ходу дуговых артерий и вен образуют сложную конструкцию, так как здесь собирается лимфа из коркового и мозгового вещества. Пограничный слой для лимфатической системы почки становится собирательной зоной.

Лимфатические капилляры мозгового вещества немногочисленны, обнаруживаются лишь по ходу прямых артерий и вен, а вне артериовенозных пучков отсутствуют [Бочаров В. Я., 1957; Серов В. В., 1968]. Они имеют калибр 10—15 мкм, образуют на незначительном протяжении крупнопетлистые сети и сливаются в лимфатические стволы, которые впадают в дугообразные лимфатические сосуды. Сплетения дугообразных лимфатических сосудов, собирая лимфу как от коркового, так и от мозгового вещества почки, формируют сети-футляры по ходу междольковых артерий и вен. Лимфатические сосуды этих сетей (до 40—50 мкм в поперечнике) обозначают как междольковые, или сосуды второго порядка. Несколько междольковых сплетений дают более крупные сосуды, формирующие основные отводящие лимфатические сосуды. Такова схема строения лимфатической системы почки.

Междольковые кровеносные сосуды и оплетающие их лимфатические капилляры, так же как и дуговые и междольковые кровеносные и лимфатические сосуды, находятся в едином соединительнотканном ложе, формируют единый сосудистый пучок. Таким образом, анатомия лимфатической системы почки в значительной мере соответствует конструкции ее кровеносной системы, прежде всего определяющей функциональную специфику этого органа.

Лимфатические сосуды находятся в тесной связи и с соединительной тканью органа, причем их функция в значительной степени зависит от строения и состояния соединительной ткани. В различных слоях почки соединительная ткань развита неодинаково, да и «качество» ее различно, что, естественно, определяет и различные потенциальные возможности лимфатической системы коркового слоя, интермедиарной зоны и пирамид.

В пограничном слое соединительная ткань, представленная в основном ретикулярными волокнами, развита лучше всего. Этот слой более всего богат лимфатическими дренажами, формирующими сложную систему с высокими функциональными способностями. В мозговом веществе соединительной ткани немного, она очень рыхлая, способна легко «набухать» и «спадаться». Вероятно, вследствие этого лимфатическая система пирамид представлена лимфатическими капиллярами лишь в артериовенозных пучках и крайне лабильна.

Большое значение для полипотентной функции почек имеют интерстициальные клетки мозгового вещества, которые продуцируют простагландины, влияющие на обмен электролитов и воды [Постнов Ю. В., Перов Ю. Л., 1972] путем включения в работу противоточного умножителя почки.

Функциональная специфика соединительной ткани пирамид объясняет избирательную ранимость стромы мозгового вещества почки при различных патологических процессах (склероз, гиалиноз, амилоидоз): в корковом веществе слабая



соединительной ткани обуславливает ранимость почечной паренхимы при травме, отеке, воспалении. Следует указать, что интерстиций почки служит ареной не гуморальных, а клеточных иммунных реакций [McCluskey K., Andres G., 1975].

Лимфатическая система почки, как и ее строма, функционально подчинена главным образом реабсорбционной работе канальцев и является вторым звеном почечной реабсорбции. По сравнению с другими органами она поставлена в специфические функциональные условия [Серов В. В., 1968]. Полноценная функция лимфатического стромального дренажа почки обеспечивает как нормальную экскреторную диуретическую функцию почки, так и нормальный метаболизм самой почечной ткани. Если по каким-либо причинам эта функция лимфатической системы нарушается, то возникает отек и гипоксия ткани почки (накапливающийся в интерстиции белок вследствие коллоидно-осмотического давления связывает воду), возникает зернистая, гиалиново-капельная дистрофия эпителия канальцев, сопровождающаяся протеинурией, цилиндрурией («лимфогенный нефроз»), а позже развивается склероз почки.

### НЕРВНАЯ СИСТЕМА ПОЧЕК

Иннервацию почек осуществляют нижние грудные и поясничные (Th<sub>IX</sub> — L<sub>IV</sub>) спинномозговые узлы (афферентная и чувствительная иннервация), грудные и поясничные симпатические узлы (эфферентная иннервация). Нервные волокна образуют адвентиции и медию крупных сосудов сплетения, от которых отходят двигательные окончания к гладкой мускулатуре, чувствительные — к адвентиции, нервы — к мочевым канальцам. В иннервации почек участвуют адренергические и холинергические нервы, проникающие вплоть до приносящих артериол [Швалев В. Н., 1965; Sirotakova M. et al., 1975]. Распределение адренергических и холинергических нервов в почке в основном совпадает, но плотность холинергических нервов немного меньше. Адренергические нервные волокна образуют густые сплетения на поверхности медию артерий, иннервируют соединительно-тканый остов почки. Используя электронно-гистохимический метод, позволяющий выявлять одновременно адренергические аксоны и активность ацетилхолинэстеразы, L. Vagajas и соавт. (1974) получили доказательства идентичности адренергических и холинергических волокон в почке.

Представляет интерес, что в почечном аллотрансплантате человека адренергическая и холинергическая иннервация полностью исчезает. Лишь однажды в почке, функционировавшей у больного в течение 5 лет, обнаружено частичное восстановление адренергических и холинергических нервных волокон [Norvell J. et al., 1970]. В длительно переживающем трансплантате удавалось проследить нервные волокна вплоть до артериол. Восстановление нарушенной адренергической и холинерги-



Рис. 13. Адренергическое безмякотное нервное волокно в стенке артериолы клубочка (препарат М. А. Пальцева).

НВ — первичные волокна; СП — сигнальные пузырьки; МК — мышечная клетка; Я — ядро. Электрограмма.  $\times 25\,000$ .

ческой иннервации аутотрансплантированных почек у экспериментальных животных начинается между 12-й и 16-й неделей после операции. Если вместе с почкой пересажен аорторенальный ганглий, то адренергическая иннервация почек сохраняется [Gombos A. et al., 1975].

**Иннервация нефрона.** От сплетения нервных волокон, оплетающих стенку приносящей артериолы, отходят тонкие ветви к мышечной оболочке сосуда, к капиллярам и капсуле клубочка (рис. 13). Вокруг выносящих артериол имеются единичные безмякотные волокна. От нервных стволов, расположенных по ходу артерий, отходят нервные волокна к мочевым канальцам, образуя окончания под базальной мембраной. Изучение иннервации стенок приносящей и выносящей артериол с помощью электронного микроскопа показало, что терминали, содержащие гранулярные и агранулярные пузырьки, образуют контакты с гладкомышечными клетками артериол [Barajas L., 1964]. Работы с применением комплекса гистохимических и

автордиографических методов убеждают, что приносящая и выносящая артериолы имеют один источник адренергической и холинергической иннервации. Волокна, иннервирующие выносящую артериолу, прослежены вплоть до прямых сосудов. Канальцы главного и дистального отделов иннервируются адренергическими и холинергическими волокнами, отходящими от нервных сплетений в стенках артерий почки, причем терминали образуют контакты с базальной мембраной канальцев; показана также иннервация тонкого сегмента петли Генле [Muller J., Barajas L., 1972].

Иннервация ЮГА. Источником иннервации элементов ЮГА является аорторенальное сплетение. Описана иннервация гранулированных эпителиоидных клеток [Dolezel S. et al., 1976]. Терминали в области плотного пятна заканчиваются у БМ. По данным L. Barajas и J. Müller (1973), иннервируется около 25% клеточных элементов ЮГА. Самую скудную иннервацию получают клетки Гурмаггига и прилегающие к ним мезангиальные клетки.

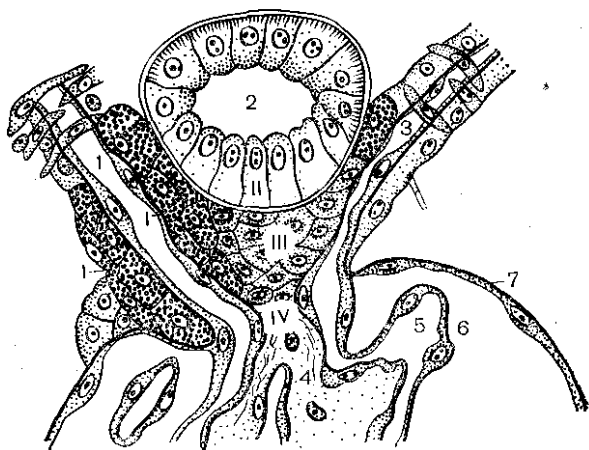
Механизм нервной регуляции функций почек сложен. Эти функции регулируются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами, причем почечная гемодинамика контролируется  $\alpha$ -рецепторами, а выделение ренина —  $\beta$ -адренорецепторами [Davis J., Freeman R., 1976]. Это подтверждают эксперименты со стимуляторами (изопротеренол) и блокаторами (пропранолол)  $\beta$ -адренорецепторов и электрической стимуляцией почечных адренергических нервов.  $\beta$ -Адреностимуляция вызывает расширение почечных сосудов, а  $\beta$ -адреноблокада — некоторое их сужение [Горпинченко Е. И., 1976]. С помощью нового флюоресцирующего  $\beta$ -адреноблокатора показано, что  $\beta$ -рецепторы локализованы в стенке афферентной артериолы, в юкстагломерулярных клетках и в эпителии собирательных трубок [Atlas D. et al., 1977]. Стимуляция  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов ведет к выбросу вазопрессина. Слабая стимуляция симпатических нервов почки вызывает снижение кровотока и увеличение фильтрации мочи, а сильная стимуляция — снижение и кровотока, и фильтрации мочи (воды и натрия). Показано участие нервной системы почки в регуляции продукции и выброса эритропоэтина [Eskert H., 1972]. Действие адренергических медиаторов, выделяемых почечными нервами, тесно связано с простагландинами. Простагландин  $E_2$  независимо от дозы тормозит выброс норадреналина, наступающий после стимуляции почечного нерва.

## ЭНДОКРИННЫЕ АППАРАТЫ ПОЧЕК

К эндокринным аппаратам почек относят ЮГА, выделяющий ренин и эритропоэтин, интерстициальные клетки (ИК) мозгового вещества, вырабатывающие простагландины, а также

Рис. 14. Схема строения ЮГА.

I — гранулированные эпителиоидные (юктагломерулярные) клетки; II — клетки плотного пятна (*macula densa*); III — клетки Гурмагтига (Iacis-клетки); IV — мезангиальные клетки; I — приносящая артериола клубочка; 3 — каналец дистального отдела; 3 — выносящая артериола клубочка; 4 — мезангиум; 5 — капилляры клубочка; 6 — полость капсулы; 7 — наружный листок капсулы.



ЮГА. В этом аппарате выделяют четыре компонента (рис. 14): 1) гранулированные эпителиоидные клетки в стенкеafferентной артериолы (юктагломерулярные клетки); 2) клетки плотного пятна; 3) клетки Гурмагтига (*lacis*-клетки); 4) мезангиальные клетки клубочка [Ушкалов А. Ф., Вихерт А. М., 1972; Зуфаров К. А., 1975; Rouiller C., Orci L., 1971].

Юктагломерулярные клетки вырабатывают ренин — катализатор начального этапа образования ангиотензина. В юктагломерулярных клетках ренин сосредоточен в специфических секреторных гранулах. Помимо этих гранул, в клетках имеются и неспецифические, например гранулы липофусцина [Biava C., West M., 1966; Rouiller C., Orci L., 1971]. Ренин оказывает сильное сосудосуживающее действие и стимулирует продукцию альдостерона надпочечниками. Выброс ренина регулируется нервной системой. Роль своеобразного рецептора играет плотное пятно, реагирующее на качественный состав содержимого дистального канальца. Плотное пятно в свою очередь взаимодействует с эпителиоидными клетками через клетки Гурмагтига, что имеет морфологические доказательства. То, что клетки Гурмагтига, негранулированные гладкомышечные и мезангиальные клетки при гиперфункции ЮГА могут участвовать в выработке ренина, превращаясь в юктагломерулярные клетки, недавно получило новые подтверждения [Rouiller C., Orci L., 1971; Cantin M. et al., 1977].

Основными морфологическими критериями функционального состояния ЮГА служат измерение его площади и подсчет юктагломерулярного индекса (ЮГИ). С помощью этих и других критериев установлены два типа гиперфункции ЮГА — секреторный и накапливающий. После адреналэктомии концентрация ренина в плазме крови повышается, но уменьшается число гранул в эпителиоидных клетках ЮГА — секреторный

тип, а при реноваскулярной гипертонии повышение содержания ренина сопровождается увеличением числа гранул — накапливающий тип [Szabo J., Devenyi I., 1972].

Наиболее часты изменения ЮГА, обусловленные гиперплазией клеток. Они более выражены при реноваскулярной гипертонии: общее число клеток в ЮГА увеличивается в среднем в 3 раза, количество гранулированных клеток — в 8 раз, площадь — в 2 раза [Bonomini V. et al., 1972]. Существенно возрастают указанные параметры ЮГА при остром ГН как с нормальным, так и с повышенным артериальным давлением, злокачественной форме артериальной гипертонии, некрозе канальцев, некрозе коры почек, реакции отторжения пересаженной почки. Выраженность этих изменений ЮГА имеет определенное прогностическое значение и может помочь в выборе тактики лечения. Помимо гиперплазии клеток ЮГА, находят его атрофию, например при первичном гипокалиемическом альдостеронизме, или синдроме Конна [Meyer D., 1972]. Описана опухоль из клеток ЮГА. Клинически она проявляется высоким артериальным давлением и высоким содержанием ренина в плазме крови.

Интерстициальные клетки мозгового вещества. Ось ИК мозгового вещества ориентирована перпендикулярно к длиннику сосочка пирамиды, они расположены параллельно друг другу и лежат между собирательными трубками, сосудами и тонкими сегментами петель Генле. ИК имеют длинные цитоплазматические отростки, позволяющие им контактировать с сосудами, канальцевым аппаратом почки и друг с другом. Клетки содержат липидные капли, причем концентрация гранул в ИК и самих ИК в мозговом веществе почки возрастает по направлению к вершине сосочка. Как свидетельствуют данные электронной микроскопии, в ИК хорошо развиты цитоплазматическая сеть, главным образом шероховатого типа, пластинчатый комплекс, много митохондрий, большое количество осмиофильных гранул овальной формы, иногда окруженных одноконтурной мембраной.

Полагают, что функция ИК заключается в синтезе и выделении почечных простагландинов, они участвуют в работе противоточно-множительной системы [Постнов Ю. В., Перов Ю. Л., 1972]. Определено место синтеза простагландинов в клетке [Muirhead E. et al., 1972]. Анализ фракций гомогената сосочков пирамид почек, полученных в результате ультрацентрифугирования, показал, что в липидных включениях содержится около 70% общего количества простагландинов. Простагландинсинтаза сосредоточена в микросомальной фракции, а простагландин  $E_2$  — преимущественно в микросомальной и митохондриальной фракциях [Anggard E. et al., 1972]. Почечные простагландины оказывают антигипертензивное и вазодепрессорное действие, которое реализуется на уровне элементов микроциркуляторного русла [Heinemann H., Lee J., 1976]. Они регулируют

распределение крови между корковым и мозговым веществом почки. Этот механизм лежит в основе влияния простагландинов на транспорт воды и электролитов в почке [Lee J., 1974; Дини М., Howe D., 1977].

Одним из показателей, характеризующих способность почки вырабатывать простагландин, считается количество липидных гранул в ИК. Однако работы Ю. Л. Перова и Ю. В. Постнова (1976), в которых анализируется гранулированность ИК при ишемической почечной и генетической спонтанной гипертензии, свидетельствуют о ненадежности показателя гранулированности ИК в оценке их функциональной активности. Подчеркнута необходимость изучения органелл синтеза и секреции для правильной морфологической трактовки функции ИК. Описана опухоль из ИК мозгового вещества почек, которая чаще бывает патологоанатомической находкой.

Взаимодействие ЮГА и ИК. ЮГА к ИК тесно взаимодействуют в регуляции почечного кровотока. Простагландины поддерживают почечный кровоток на высоком уровне, а ангиотензин его снижает. При введении в почечную артерию простагландина повышается активность ренина в оттекающей крови, а при введении в почечную артерию ангиотензина в венозной крови возрастает содержание простагландина [Некрасова А. А. и др., 1974]. Простагландины почек непосредственно влияют на выброс ренина. Механизмы регулирующего влияния простагландинов на ЮГА могут быть разными: воздействие непосредственно на юстагломерулярные клетки через адениловую циклазу, повышение кортикального кровотока, торможение симпатической иннервации ЮГА, влияние на концентрацию натрия, рецептором которого в ЮГА является плотное пятно [Larsson S. et al., 1976; Morgan T., Gillies A., 1977]. Ингибиторы синтеза простагландинов повышают гранулированность ИК [Вихерт А. М. и др., 1976].

Итак, в почках осуществляется соподчиненная работа клубочковых и околоклубочковых структур с канальцами и стромой пирамид. Это соподчинение идет не только по линии «прямых связей» (клубочек — каналец — строма — лимфатические сосуды — вены), но и на уровне нейрогуморальных и эндокринно-почечных координированных регуляций, имеющих конкретное структурное выражение.

## Глава 2

### ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧКИ

#### ФУНКЦИИ ПОЧКИ И МЕХАНИЗМЫ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

Роль почки в организме весьма многогранна и не ограничивается ее значением как экскреторного органа. Физиологические исследования и клиническая практика открывают новые

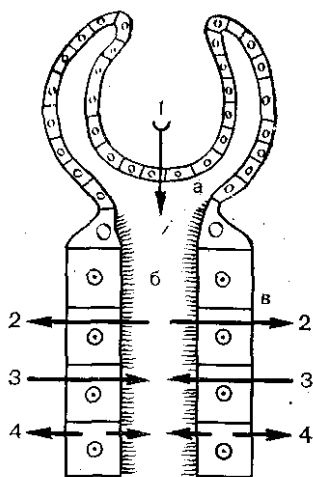


Рис. 15. Схема основных процессов мочеобразования. 1 — ультрафильтрация в полость капсулы клубочка (а); 2 — реабсорбция профильтровавшихся веществ из просвета канальца (б) в околоканальцевую жидкость и кровь (в); 3 — секреция веществ из крови в просвет канальца; 4 — секреция вещества, образовавшегося в клетке канальца, в его просвет или поступление в кровь.

стороны работы почки — важнейшего гомеостатического органа. В деятельности почки следует четко разграничить два понятия — функции почки и процессы, их обеспечивающие. К функциям почки относятся: 1) поддержание постоянства концентрации осмотически активных веществ в крови и других жидкостях тела (осморегуляция); 2) участие в регуляции объема крови и внеклеточных жидкостей (волюморегуляция); 3) регуляция ионного состава крови; 4) регуляция кислотно-щелочного состояния (КЩС); 5) экскреция конечных продуктов азотистого обмена и чужеродных веществ; 6) экскреция избытка ряда органических веществ (аминокислоты, глюкоза и др.); 7) участие в метаболизме белков, углеводов и липидов; 8) регуляция артериального давления, эритропоэза, модуляция гормональных эффектов благодаря секреции биологически активных веществ (ренин, активный витамин D, простагландины и др.). Эти функции почки обеспечиваются рядом процессов, происходящих в ее паренхиме — ультрафильтрацией жидкости

в клубочках, реабсорбцией и секрецией в канальцах, синтезом новых соединений (рис. 15). Разграничение понятий «функции почки» и «процессы, лежащие в основе мочеобразования», не только существенно для понимания физиологических механизмов работы почки, но имеет непосредственное значение для клиницистов, особенно в связи с профилактическим направлением современной медицины.

Нарушение осморегуляции, волюмо-регуляции (отеки или обезвоживание), гипертония и многие другие признаки поражения функциональной способности почки свидетельствуют либо о тяжелом ее поражении с ограничением компенсаторных возможностей, либо о патологии систем регуляции почки. Строго количественная оценка состояния основных процессов мочеобразования и их функциональных возможностей позволяет в ряде случаев судить о степени поражения почки еще тогда, когда не затронуты ее основные функции, не изменен состав внутренней среды. Это объясняется тем, что почка обладает очень большими функциональными резервами и может успешно работать даже без  $\frac{3}{4}$  своей паренхимы.

Нормальное функционирование почки зависит от состояния всех образующих ее элементов — различных популяций нефро-

крови, сосудов, межтканевой ткани, нервных волокон и т. п. Для характеристики деятельности почки важно оценить и состояние регулирующих ее систем, приспособляющих работу почки к потребностям целостного организма.

Почки рассматриваются как важнейший гомеостатический орган с особенностями регуляции и клеточными механизмами всасывания и секреции различных веществ в почечных канальцах.

Проникновение в сущность молекулярных процессов, обеспечивающих функциональную способность почки и регуляцию ее деятельности, позволяет в ряде случаев более обоснованно применять фармакологические средства.

### Клубочковая фильтрация (КФ)

Гемодинамика почки предопределяет мочеобразование и проток всего КФ. У человека обе почки, масса которых меньше 0,5% массы тела, получают от 20 до 25% крови, выбрасываемой сердцем в минуту. Почечный кровоток у взрослого человека составляет более 1200 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Из этого количества крови по сосудам коры почки протекает 91—93%, в наружное мозговое вещество поступает от 6 до 8% и во внутреннее мозговое вещество попадает менее 1%. Кровоснабжение коры почки исключительно велико; достаточно указать, что в покое в мышце кровотока в 15 раз меньше, чем во внутреннем мозговом веществе почки. Исключительно большой почечный кровоток, высоко развитая система его стабилизации, обуславливающая саморегуляцию в широких пределах изменения артериального давления — эти особенности развились в почке вследствие все возрастающего ее значения как гомеостатического органа, обеспечивающего стабильность состава жидкостей внутренней среды, в первую очередь плазмы крови, а тем самым и внеклеточной жидкости.

Начальный этап мочеобразования представляет собой ультрафильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через фильтрующую мембрану клубочка, практически непроницаемую для белков. В минуту через обе почки у человека протекает около 660 мл плазмы крови. В клубочках из этого количества плазмы образуется приблизительно 125 мл фильтрата, поступающего в просвет канальца. У здорового человека доля плазмы, фильтруемой в клубочках, так называемая фильтрационная фракция, составляет 19% ( $125 : 660 = 0,19 \cdot 100 = 19\%$ ).

Кровь поступает в клубочек по афферентной артериоле, которая распадается на 20—40 капиллярных петель, сгруппированных в 5—8 долек. На пути ультрафильтрата из просвета капилляра в полость капсулы клубочка располагаются три слоя — эндотелий, базальная мембрана и эпителий висцерального листка капсулы (рис. 16). Эндотелий, кроме области ядра, истончен и пронизан отверстиями шириной от 50 до 100 нм, через которые не проходят форменные элементы, но могут свободно проходить вода и растворенные вещества. Базальная мембрана в клубочках имеет толщину 325 нм и со-



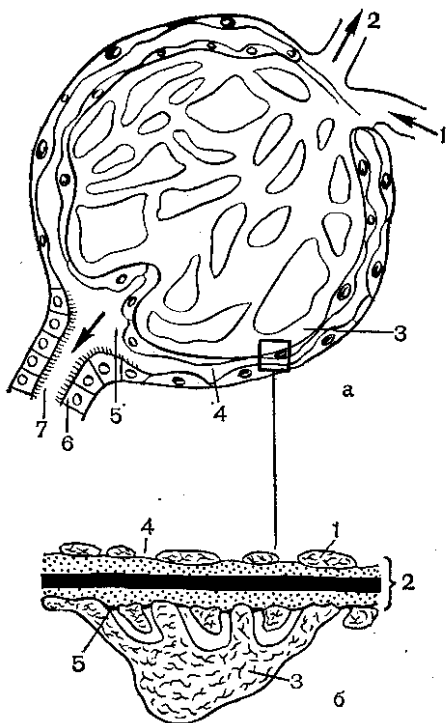


Рис. 16. Схема строения клубочка (а) и фильтрующей мембраны (б).

а — артериолы; 1 — приносящая; 2 — выносящая (стрелкой показано направление движения крови); 3 — просвет капилляра; 4 — подоцит; 5 — просвет капсулы клубочка (стрелка указывает направление движения ультрафильтрата); 6 — проксимальный каналец; 7 — просвет проксимального канальца; б — увеличенный участок фильтрующей мембраны клубочка, обозначенной квадратом; 1 — эндотелий; 2 — БМ (черным отмечен ее центральный слой); 3 — подоцит; 4 — отверстие в эндотелии; 5 — щелевая мембрана подоцита.

стоит из трех слоев — двух светлых и плотного центрального. При характеристике свойств базальной мембраны и других элементов клубочкового фильтра раньше обычно учитывали размер пор, через которые происходит ультрафильтрация. Однако оказалось, что проникновение через фильтр молекул полимеров, имеющих одинаковый размер, но разный заряд, весьма существенно различается. Так, молекулы декстрана имеют, подобно альбумину, радиус 3,6 нм. Фильтруется 11% нейтрального декстрана, 42% декстрана в катионной форме (диэтиламиноэтилдекстран), а отрицательно заряженные молекулы декстран-сульфата и альбумина практически почти не фильтруются [Vrenner V., Baylis C., 1978].

Стенка капилляров клубочка, содержащая много сialовых кислот, отрицательно заряжена, что замедляет прохождение молекул с отрицательным зарядом. В условиях патологии потеря фиксированных зарядов стенкой фильтрующего слоя гломерул может быть одной из причин протеинурии при некоторых формах заболеваний почки. Ряд катионных макромолекул (например, протамин) может вызывать структурные изменения клубочкового фильтра, устранимые введением полианионов, таких, как гепарин.

Важнейшая роль базальной мембраны клубочка как фильтра, задерживающего проникновение белков, дополняется функцией щелевых мембран.

Со стороны капсулы к базальной мембране прикрепляются ножки подоцитов, между которыми располагаются щелевые мембраны. Они закрывают собой пространства между ножками подоцитов, имеющие в поперечном сече-

нии размер приблизительно  $4 \times 10$  нм. Внешняя поверхность щелевых мембран и отростки подоцитов покрыты слоем полисахаридов толщиной до 12 нм. Щели между ножками заполнены этим веществом и, вероятно, служат окончательным барьером на пути белковых молекул, имеющих радиус более 4,2 нм. Поры для этих молекул не определяются методом электронной микроскопии, они, по-видимому, обусловлены определенной конфигурацией макромолекул базальной и щелевой мембран, а также слоя полисахаридов.

Общая поверхность капилляров клубочков в почках человека достигает  $1,6 \text{ м}^2$ , суммарная поверхность пор, через которые происходит фильтрация, составляет 2—3% общей поверхности, и то время как в капиллярах мышц она занимает 0,1%. Через эти поры проходит 100% инулина, 75% миоглобина, 22% яичного альбумина, 3% гемоглобина и менее 1% сывороточного альбумина [Pitts R., 1968]. Чтобы оценить связь между проницаемостью и размером молекул, следует привести данные об относительной молекулярной массе перечисленных веществ: инулин — 5000, миоглобин — 17 000, яичный альбумин — 43 500, гемоглобин — 68 000, сывороточный альбумин — 69 000.

Движущей силой, обеспечивающей фильтрацию в клубочках, является транскапиллярная разность гидростатического и онкотического давления

В прямом опыте на крысах удалось в отдельных клубочках измерить силы, обеспечивающие процесс ультрафильтрации. При системном артериальном давлении 110—130 мм рт. ст. в гломерулярных капиллярах давление составляет 45—52 мм рт. ст. К силам, противодействующим фильтрации, относится коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление, создаваемое белками плазмы, не проникающими через фильтр (18—26 мм рт. ст.), и давление жидкости в капсуле клубочка (8—15 мм рт. ст.). Тем самым эффективное фильтрационное давление, обеспечивающее процесс ультрафильтрации в клубочках, составляет в среднем 48—12—22=14 мм рт. ст. (пределы колебаний от 10 до 18 мм рт. ст.). В результате фильтрации концентрация белков в плазме крови растет, онкотическое давление повышается до 35 мм рт. ст. и на эфферентном конце капилляров клубочка эффективное фильтрационное давление снижается до нуля.

Приведенные выше данные имеют существенное значение при анализе некоторых факторов, влияющих на уровень КФ. Анурия вследствие снижения КФ развивается при падении системного артериального давления ниже 50 мм рт. ст. Уменьшение КФ наблюдается при повышении внутрипочечного давления и результате затруднения оттока мочи и в случае возрастания почечного давления в почке.

Химический анализ ультрафильтрата, полученного из капсулы клубочка, показывает, что он не содержит белков, имеет такую же, как и плазма, концентрацию осмотически активных веществ, глюкозы, аминокислот, мочевины, креатинина.

В ультрафильтрате на 5% меньше, чем в плазме, концентрация натрия, калия, но на 5% выше концентрация хлора и бикарбоната. Это обусловлено равновесием Доннана — присутствием в плазме крови отрицательно заряженных белков-анионов, не проникающих через фильтр и удерживающих часть катионов. Двухвалентные катионы существуют в плазме крови в трех формах — связанные с белком, в виде низкомолекулярных комплексов и свобод-

**Таблица 1 Концентрация в плазме крови, фильтрация, реабсорбция и экскреция воды, неорганических и органических веществ почкой человека**

Вещество	Концентрация в плазме крови, ммоль/л	Количество, ммоль/24 ч		
		фильтруемое	реабсорбируемое	экскретируемое
Натрий	143	24 420	24 330	90
Калий	4,5	770	690	80
Кальций	2,4	270	267,5	2,5
Магний	1	135	127,5	7,5
Хлорид	105	19 850	19 760	90
Бикарбонат	26	4 900	4 888	2
Фосфат	1,1	208	187	21
Сульфат	0,5	90	62	28
Глюкоза	5,5	990	989,8	0,2
Мочевина	6	1 080	580	500
Вода, л	—	169,2	167,7	1,5

ных ионов. В клубочках фильтруются низкомолекулярные комплексы и свободные ионы. Концентрация кальция в плазме крови составляет около 2,5 ммоль/л, из них 46% связаны с белками, 47,5% фильтруется в клубочках в виде ионов и 6,5% — в виде комплексов кальция с фосфатом, цитратом и др. В плазме крови в норме содержится 0,96 ммоль/л магния, 32% этого количества связаны с белком, 55% фильтруются в клубочках в виде ионов и 13% — в виде комплексов. Данные, приведенные в табл. 1, позволяют оценить количество различных веществ, фильтруемых в клубочках, реабсорбируемых и экскретируемых почкой.

Уровень КФ регулируется как вне-, так и внутрпочечными факторами, важными для поддержания клубочково-канальцевого баланса. Неоднократно было показано, что в широком диапазоне артериального давления (от 90 до 190 мм рт. ст.) обнаруживается постоянство почечного плазмотока и КФ. Этот эффект саморегуляции проявляется в денервированной и даже изолированной почке. Согласно миогенной гипотезе, в основе саморегуляции лежит изменение тонуса афферентной артериолы, поскольку оно устранялось при расслаблении мышц этих сосудов папаверином. Однако эти данные ничего не говорят о том, каков механизм изменения мышечного тонуса. Исследования, выполненные в последнее десятилетие, показали, что в почке имеется система обратной связи, регулирующая скорость КФ в каждом нефроне в зависимости от объема притекающей крови и скорости реабсорбции хлорида натрия в данном нефроне. Эта функция выполняется ЮГА, который реагирует на растяжение афферентной артериолы притекающей кровью, а также на уровень реабсорбции хлорида натрия в нефроне, воспринимая концентрацию ионов в области *macula densa*.

В конечном счете ЮГА секретирует ренин, изменяется локальная концентрация ангиотензина, регулирующего сокращение артериол, а тем самым кровоток и КФ.

## Реабсорбция и секреция веществ в почечных канальцах

Ультрафильтрация всех низкомолекулярных компонентов плазмы крови привела к развитию в почке систем, реабсорбирующих все ценные для организма вещества. Данные табл. 1 говорят о том, насколько велика работа клеток нефрона по обратному всасыванию ценных для организма профильтровавшихся веществ. Процессы, происходящие в канальцах, весьма разнообразны. Клетки нефрона и собирательных трубок обладают системами активного транспорта, обеспечивающими перенос веществ против градиента из просвета канальцев в кровь (реабсорбция) и из внеклеточной жидкости в первичную мочу (секреция). Вслед за активно транспортируемыми ионами по градиенту электрохимического потенциала могут проходить некоторые ионы противоположного заряда. В результате всасывания большинства компонентов ультрафильтрата создается осмотический градиент, через водопроницаемую стенку канальцев реабсорбируется вода и диффундируют некоторые вещества (мочевина, углекислота). Ряд веществ всасывается при участии пиноцитоза, поток воды через поры может увлекать водорастворимые молекулы (solvent drag); существенное значение в транспорте органических и неорганических веществ имеют облегченная и неионная диффузия. Цитологические и биохимические механизмы этих процессов обсуждены ниже при описании реабсорбции и секреции отдельных веществ. В клетках канальцев синтезируется ряд соединений, поступающих в кровь или мочу.

### Органические кислоты и основания

Одной из важнейших функций почки является выделение почечных продуктов обмена и чужеродных веществ. Помимо фильтрации в клубочках, значительное количество органических соединений удаляется почкой с помощью процесса секреции, в котором участвуют клетки проксимального сегмента нефрона. К веществам, секретиремым клетками этого канальца, относятся феноловый красный, парааминогиппурат (ПАГ), диодраст, пенициллин, сульфаниламиды, салицилаты и др. Этот процесс обусловлен функционированием специальных систем активного транспорта [Wesson L., 1969; Ullrich K., 1976].

Рассмотрим механизм секреции на примере выделения ПАГ. После введения ПАГ в кровь возрастает его концентрация в плазме, он фильтруется в почечных клубочках, а оставшийся в крови ПАГ по эфферентной артерии с током крови поступает в околоканальцевые капилляры. В мембране клетки, обращенной к межклеточной жидкости, имеется переносчик А, обладающий высоким сродством к ПАГ (рис. 17). В присутствии ПАГ и натрия образуется комплекс А-ПАГ, перемещаемый в мембране за счет энергии местного метаболизма; на внутренней поверхности мембраны комплекс распадается, освобождая ПАГ в цитоплазму, а переносчик снова приобретает

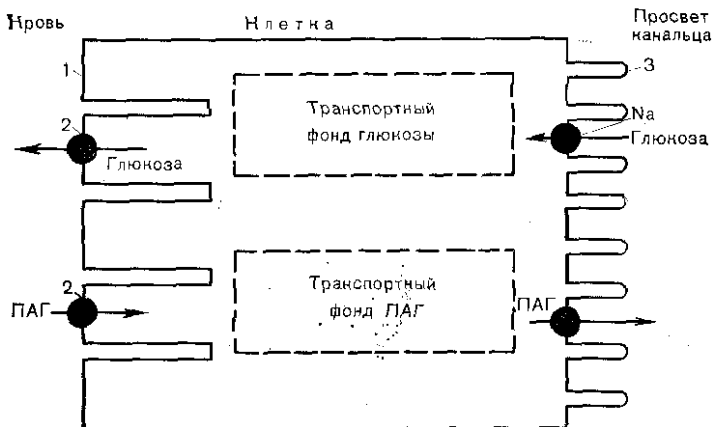


Рис. 17. Схема транспорта глюкозы и ПАГ через клетку проксимального канальца.

1 — базальная плазматическая мембрана; 2 — переносчик или насос; 3 — щеточная каемка. Стрелкой показано направление транспорта неэлектролита через мембрану.

способность возвращаться к внешней стороне мембраны и соединяться с новой молекулой ПАГ. Секреция ПАГ возрастает пропорционально увеличению его концентрации в крови до тех пор, пока все молекулы переносчика не насытятся ПАГ. В этот момент достигается максимальная скорость транспорта ПАГ ( $T_m$ ), т. е. количество ПАГ, секретируемое почкой, способно насытить все молекулы переносчика с образованием комплекса А-ПАГ. Дальнейшее повышение концентрации ПАГ в крови уже не увеличивает секрецию ПАГ почкой. После распада внутри клетки комплекса А-ПАГ молекула ПАГ движется по цитоплазме в сторону апикальной мембраны клетки, обращенной в просвет канальца. Концентрация ПАГ внутри клетки резко увеличивается и его выделение в просвет канальца через мембрану щеточной каемки происходит без затраты энергии клеточного дыхания по концентрационному градиенту, но также с участием переносчика, облегчающего движение ПАГ через мембрану.

В последние годы были получены убедительные доказательства адаптивной природы системы секреции органических веществ в почечных канальцах [Берхин Е. Б., 1979]. После введения в организм избытка ряда органических кислот или оснований наблюдалось постепенное увеличение скорости их секреции. Это обусловлено синтезом белковых веществ — необходимых компонентов системы секреторного транспорта. Клиническое значение такого физиологического механизма, обеспечивающего более быструю экскрецию чужеродных веществ из организма, очевидно. Наиболее интенсивно секреция ПАГ происходит в прямом отделе проксимального сегмента нефрона. Оказалось, что активная секреция ПАГ в этом канальце может приводить и к секреции жидкости [Granham J., 1976]. Помимо ПАГ, секрецию жидкости стимулировали некоторые производные ариловых кислот, а также сыворотка крови больных с уремией.

Существует гипотеза, что при уремии конечный объем выделяемой мочи зависит от количества жидкости, не только поступающей при фильтрации в клубочках, но и образующейся при секреции в прямом отделе проксимального канальца. В состав этой изотоничной плазмы крови жидкости входят не только секретируемые органические кислоты, концентрация которых достигает 40 ммоль/л. Через зону клеточных контактов в нее про-

никают натрий, хлор и др. Накопление в крови при уремии производных ариловых кислот позволяет, исходя из физиологических данных, объяснить такие особенности почки при ХПН, как рефрактерность к фуросемиду и уменьшение накопления ПАГ почечной тканью под влиянием сыворотки крови, полученной от больных с уремией. Эти факты объясняются тем, что в крови при уремии появляются органические кислоты, способные конкурировать с ПАГ и фуросемидом за переносчик в мембране почечной клетки. Таким образом снижается возможность секреции этих веществ, а при введении фуросемида не создаются условия для его диуретического действия (см. ниже).

Механизм транспорта в почечных канальцах многих органических кислот имеет не только существенное научное, но и прикладное значение. В первую очередь речь идет о мочевой и щавелевой кислотах [Deetjen P. et al., 1975; Koushanpour E. 1976; et al., 1976] — наиболее частых компонентах камней, образующихся в мочевыводящих путях. Обе эти кислоты фильтруются в почечных клубочках; по-видимому, они могут как реабсорбироваться, так и секретироваться в тех же самых клетках проксимальных отделов почечных канальцев. Реабсорбция мочевой кислоты ограничена  $T_m$ , равным 15 мг/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Более 90% профильтровавшейся мочевой кислоты реабсорбируется, а увеличение выделения с мочой обусловлено, вероятно, усилением секреции. Рассматривая причины повышенной концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия), необходимо иметь в виду: а) ускорение синтеза мочевой кислоты; б) уменьшение КФ; в) увеличение канальцевой реабсорбции; г) снижение канальцевой секреции. Следует учитывать, что некоторые фармакологические средства могут вмешиваться в транспорт мочевой кислоты в почечных канальцах. Так, пирацетамид быстро уменьшает экскрецию мочевой кислоты и вызывает гиперурикемию.

Секреция оксалата наблюдается при различных функциональных состояниях почки. Введение ПАГ прекращает секрецию оксалата. Скорость реабсорбции оксалата в проксимальном канальце значительно меньше, чем мочевой кислоты.

В клетках проксимального сегмента нефрона наряду с системой секреции органических кислот функционирует и система секреции органических оснований (например, холина, толезолина и др.). Обе системы обеспечивают независимый транспорт из крови в просвет канальца органических кислот и оснований.

Выделение с мочой слабых кислот и оснований во многом зависит от рН интраканальцевой жидкости. При сдвиге рН среды в кислую сторону равновесие между ионизованными и неионизованными формами кислот смещается к образованию неионизованных веществ, для которых более проницаемы клеточные мембраны. Тем самым из кислой мочи будут быстрее испускаться слабые кислоты, а слабые основания экскретируются в таких условиях с большей скоростью. Ионизация оснований уменьшается в щелочной среде, где хорошо диссоциируют слабые кислоты. Например, никотин — слабое основание в 3—4 раза быстрее выделяется с кислой мочой при рН 5,0, чем при нейтральном его значении (около 7,3). Этот процесс зависимости

реабсорбции кислот и оснований от рН канальцевой жидкости получил название «неонной диффузии». Он заметно влияет на скорость выделения почкой аммония, барбитуратов, ацетазоламида и др. Очевидно, что при необходимости ускорить выделение некоторых лекарственных веществ почкой можно повлиять на этот процесс, сдвинув рН мочи в кислую или щелочную сторону.

### Аминокислоты

В плазме крови концентрация аминокислот поддерживается в пределах 2,5—3,5 ммоль/л. Эта величина определяется поступлением аминокислот с пищей, их участием в обмене веществ и выделением избытка почкой. В клетках почки также одна аминокислота превращается в другую (трансаминирование), а также происходит дезаминирование с образованием аммиака, удаляемого с мочой.

Во время ультрафильтрации в клубочках из плазмы крови в просвет капсулы поступают аминокислоты, которые у здорового человека затем практически полностью реабсорбируются клетками проксимального канальца. Около 99% аминокислот всасывается в кровь в первой трети проксимального извитого канальца. После достижения величины максимальной реабсорбции избыток аминокислот начинает удаляться с мочой. Аминокислота соединяется в мембране щеточной каемки со специфическим для нее компонентом системы транспорта, обеспечивающим поступление аминокислоты в клетку. Реабсорбция аминокислот требует обязательного присутствия ионов натрия и происходит с помощью механизма, описанного ниже на примере глюкозы [Ulrich K., Frömter E., 1978].

Величина  $T_m$  неодинакова для различных аминокислот, что объясняется существованием в клетках канальцев нескольких (от 4 до 7) отдельных механизмов транспорта аминокислот. Один из них обеспечивает реабсорбцию основных аминокислот (цистеин, лизин, аргинин, орнитин), второй — кислых аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты), третий — нейтральных аминокислот (валин, лейцин, изолейцин, метионин, серин, гистидин, тирозин, фенилаланин и др.), четвертый — иминоглициновых аминокислот (глицин, пролин, оксипролин). Введение в организм избытка одной аминокислоты будет сопровождаться усиленной экскрецией только аминокислот всей данной группы. Это обусловлено тем, что реабсорбция различных аминокислот в пределах данной группы происходит при участии одного типа переносчиков. Пока в канальцевой жидкости аминокислот меньше, чем способность свободных переносчиков к их транспорту, все они успевают реабсорбироваться. Когда увеличивается концентрация даже одной аминокислоты и насыщаются все переносчики, начинается конкуренция за связывание с переносчиком между всеми аминокислотами данной группы. Это приводит к тому, что не только введенная в кровь (или имеющаяся в организме в избытке) аминокислота, но и другие аминокислоты данной группы начинают экскретироваться почкой.

При анализе причин увеличенной экскреции аминокислот почкой (аминоацидурия) необходимо учитывать ряд возможностей: 1) отсутствие или низкая активность ферментов катаболизма отдельных аминокислот; 2) нарушение систем реабсорбции отдельных аминокислот; 3) наследственный дефект клеток, обеспечивающих реабсорбцию отдельных аминокислот.

Многие пептиды, присутствующие в крови и поступающие в фильтрат (ангиотензин II, брадикинин, инсулин и др.), метаболируются в проксимальном канальце и в виде аминокислот выносятся в кровь. Со стороны просвета канальца в щеточной каемке обнаружены активные пептидазы, которые быстро гидролизуют пептиды, и образовавшиеся аминокислоты реабсорбируются клетками проксимального канальца. Представляет интерес предположение, что различные пептидазы щеточной каемки играют важную физиологическую роль, не только расщепляя пептидные гормоны и некоторые другие пептиды, но и участвуя в реабсорбции аминокислот.

### Глюкоза

В просвет нефрона при КФ ежеминутно поступает более 100 мг глюкозы, но она полностью всасывается клетками проксимального канальца, поэтому обычно в моче глюкоза не обнаруживается, а ее суточная экскреция не превышает 130 мг. Реабсорбция глюкозы в кровь происходит против высокого концентрационного градиента, так как в канальцевой жидкости, в конечном счете глюкозы не остается. Процесс транспорта глюкозы относится к категории вторично-активного [Ullrich K., Frönter E., 1978]. Это обусловлено тем, что перенос глюкозы из просвета канальца через мембрану щеточной каемки происходит с помощью переносчика, требующего обязательного присутствия иона натрия. В мембране щеточной каемки не происходит активного транспорта ни глюкозы, ни натрия, необходимого для реабсорбции глюкозы. Клеточная энергия для этого процесса создается при работе натриевого насоса, удаляющего натрий из клетки и локализованного в плазматических мембранах боковых и базальной частей клетки, т. е. обращенных в сторону межклеточной жидкости и кровеносных капилляров. В результате активного транспорта натрия из клетки в ее цитоплазме концентрация натрия снижается. Это служит предпосылкой для пассивного, по градиенту, входа натрия в клетку через мембрану щеточной каемки. Переносчик может транспортировать глюкозу из канальцевой жидкости в клетку только тогда, когда соединяется одновременно с глюкозой и натрием, что позволяет ему пересечь мембрану, а с внутренней стороны клетки освобождаются в цитоплазму глюкоза и натрий. Таким образом, источником энергии служит натриевый насос базолатеральных мембран. Именно на транспорт натрия расходуется энергия КФ, которая используется для одновременного сопряженного переноса глюкозы в клетку. Тем самым первично-активный перенос натрия обеспечивает вторично-активный сопряженный транспорт глюкозы в клетку. Эта система реабсорбции глюкозы локализована только в мембране щеточной каемки, т. е. в той части плазматической мембраны клетки, которая обращена в просвет канальца. В базальной и латеральных плазматических мембранах такого механизма переноса глюкозы нет. Поступив-



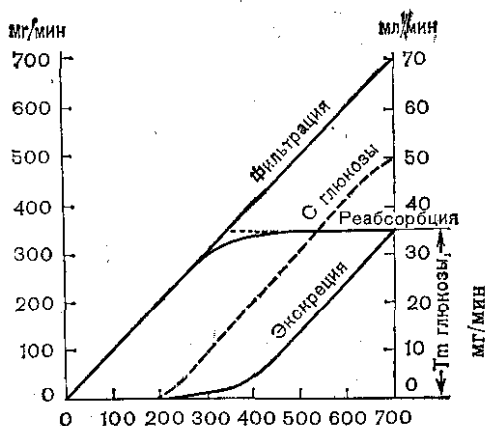


Рис. 18. Соотношение между концентрацией глюкозы в плазме крови, ее фильтрацией, реабсорбцией и экскрецией [Valint P., 1969].

По оси ординат слева — количество фильтруемой, реабсорбируемой и экскретируемой глюкозы, справа — очищение глюкозы; по оси абсцисс — концентрация глюкозы в плазме крови.

шая в клетку глюкоза накапливается в транспортном фонде, где ее концентрация становится выше, чем во внеклеточной жидкости. Мембрана клетки в базальной части имеет низкую проницаемость для глюкозы; чтобы обеспечить реабсорбцию сахара, его перенос из клетки обуславливают специальные переносчики, транспортирующие глюкозу во внеклеточную жидкость по градиенту концентрации и без затраты энергии клеточного дыхания.

В клинике способность почки к реабсорбции глюкозы служит одним из важных показателей функционального состояния клеток проксимального канальца и количества эффективно работающих канальцев. Особенности реабсорбции глюкозы тесно связаны с механизмами глюкозурии. Из изложенных выше данных о сущности процесса реабсорбции глюкозы следует, что максимальное количество молекул глюкозы, реабсорбируемых из канальцевой жидкости в кровь, зависит от числа переносчиков глюкозы и скорости их оборота в мембране. Очевидно, что вся профильтрованная глюкоза реабсорбируется до тех пор, пока количество переносчиков и скорость их движения в мембране обеспечивают перенос всех поступивших в просвет канальца молекул глюкозы. Экскреция глюкозы с мочой начинается лишь тогда, когда ее концентрация в плазме возрастает столь значительно, что количество профильтрованной глюкозы превышает реабсорбционную способность канальцев (рис. 18). Количество глюкозы, реабсорбируемой при максимальной нагрузке всех участвующих в ее транспорте мембранных переносчиков, служит при стандартных условиях исследования важным функциональным показателем деятельности проксимального канальца. Максимальный транспорт глюкозы ( $Tm_G$ ) у мужчин равен  $375 \pm 79,7$ , а у женщин —  $303 \pm 55,3$  мг/мин при расчете на  $1,73 \text{ м}^2$  поверхности тела [Smith H., 1951].

Исследования с введением глюкозы в кровь и измерением  $Tm_G$  в клинике дают представление о балансе между КФ и

реабсорбцией в проксимальном канальце каждого из нефронов. При вливании гипертонического раствора глюкозы в кровь гипергликемия не вызывает глюкозурии, пока в каком-либо из канальцев не будет достигнут предел его способности реабсорбировать глюкозу. Если во всех нефронах имеется соответствие между объемом фильтруемой жидкости (а тем самым и глюкозы) и способностью к ее реабсорбции, то  $Tm_G$  будет достигнут одновременно во всех нефронах и при дальнейшем повышении концентрации глюкозы в крови возникает глюкозурия. Если же в двух нефронах фильтрация одинаковая, но состояние канальцев и способность к реабсорбции глюкозы разные, то  $Tm_G$  будет достигнут неодновременно. Чем больше различия между отдельными нефронами, чем более гетерогенны популяции нефронов, чем меньше соответствия между уровнем КФ глюкозы и ее реабсорбцией, тем значительнее расхождение между нефронами во времени наступления  $Tm_G$  при постепенном увеличении концентрации глюкозы в плазме. В отдельных нефронах  $Tm_G$  достигается при концентрации глюкозы в плазме 11,1 ммоль/л, в других — 22,2 ммоль/л. Это явление названо расщеплением кривой титрования нефронов глюкозой; оно зависит от морфологической и функциональной гетерогенности популяций нефронов в почке.  $Tm_G$  увеличивается при акромегалии, после введения тироксина, а его снижение характерно для болезни Аддисона, сывороточной сенсибилизации, увеличения концентрации в фильтрате 1-лизина и 1-аланина [Wesson L., 1969]. В процессе заболевания может изменяться соотношение между объемом КФ и канальцевой реабсорбции глюкозы. У больных сахарным диабетом в динамике заболевания может снижаться глюкозурия, несмотря на постоянно высокий уровень глюкозы в плазме, что обусловлено отложениями белково-мукополисахаридных комплексов в клубочковых капиллярах с образованием интеркапиллярного гломерулосклероза у пожилых людей с длительным течением диабета. Это вызывает уменьшение КФ в отдельных нефронах, снижает загрузку канальцев глюкозой и они успевают реабсорбировать профильтровавшуюся глюкозу, что и приводит к снижению глюкозурии.

### Белок

В процессе клубочковой фильтрации образуется практически безбелковая жидкость, однако через фильтрующую мембрану в нефрон проникает все же небольшое количество различных белков. Они всасываются клетками проксимальных канальцев; экскреция белка в норме не превышает 20—75 мг/сут, хотя при некоторых патологических состояниях протеинурия может достигать 50 г/сут. Реабсорбция белка происходит с помощью процесса, называемого пиноцитозом.

У основания микроворсинок щеточной каемки образуются впячивания мембраны, в которые поступает белок с внутриканальцевой жидкостью. Заполнившись, пиноцитозная вакуоль отшнуровывается и движется по цито-

пляше к околонулярной зоне клетки, где происходит слияние вакуоли с лизосомой. Под влиянием протеолитических ферментов содержимое лизосомы обеспечивает гидролиз белков. Аминокислоты и низкомолекулярные фрагменты белка удаляются через базальную плазматическую мембрану во внеклеточную жидкость, и затем в кровь.

Увеличение экскреции белка почкой может быть обусловлено возрастанием фильтрации белка в клубочках, превышающей способность канальцев к его реабсорбции, и нарушением обратного всасывания белков. Существуют отдельные системы реабсорбции различных белков, так как обнаружен Т<sub>m</sub> для гемоглобина, альбумина. Протеинурия в клинике может выявляться не только при патологических, но и при ряде физиологических состояний — большой физической нагрузке (маршевая альбуминурия), переходе в вертикальное положение (ортостатическая альбуминурия), повышении венозного давления и др.

### Натрий и хлор

Ионы натрия и хлора преобладают во внеклеточной жидкости; они определяют осмотическую концентрацию плазмы крови, от их выведения или удержания почкой зависит регуляция объема внеклеточной жидкости. Так как состав ультрафильтрата весьма близок к внеклеточной жидкости, в первичной моче в наибольшем количестве содержатся ионы натрия и хлора, реабсорбция которых в молярном выражении превышает обратное всасывание всех остальных профильтровавшихся веществ, вместе взятых. Реабсорбция натрия и хлора в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках обеспечивает участие в осмотическом гомеостазе. Не менее важно и то, что система транспорта натрия связана с трансмембранным переносом большой группы органических и неорганических веществ. В последние годы существенно изменились представления о механизмах транспорта ионов клетками нефрона [Лебедев А. А., 1972; Наточин Ю. В., 1972; Vogel H., Ullrich K., 1978]. Если раньше считали активным только транспорт натрия, то в настоящее время убедительно продемонстрирована способность клеток одного из отделов нефрона к активному транспорту ионов хлора [Burg M., Stoner L., 1976]. Сильно изменились представления о механизме реабсорбции жидкости в проксимальном канальце. Ниже обобщены современные данные о реабсорбции натрия и хлора в почечных канальцах и регуляции этого процесса.

В проксимальном сегменте нефрона, включающем извитой и прямой канальцы, реабсорбируется около  $\frac{2}{3}$  профильтровавшегося натрия и воды, но концентрация натрия в канальцевой жидкости остается такой же, как в плазме крови. Особенность проксимальной реабсорбции заключается в том, что натрий и другие реабсорбируемые вещества всасываются с осмотически эквивалентным объемом воды и содержимое канальца всегда остается изосмотичным плазме крови. Это обусловлено высо-

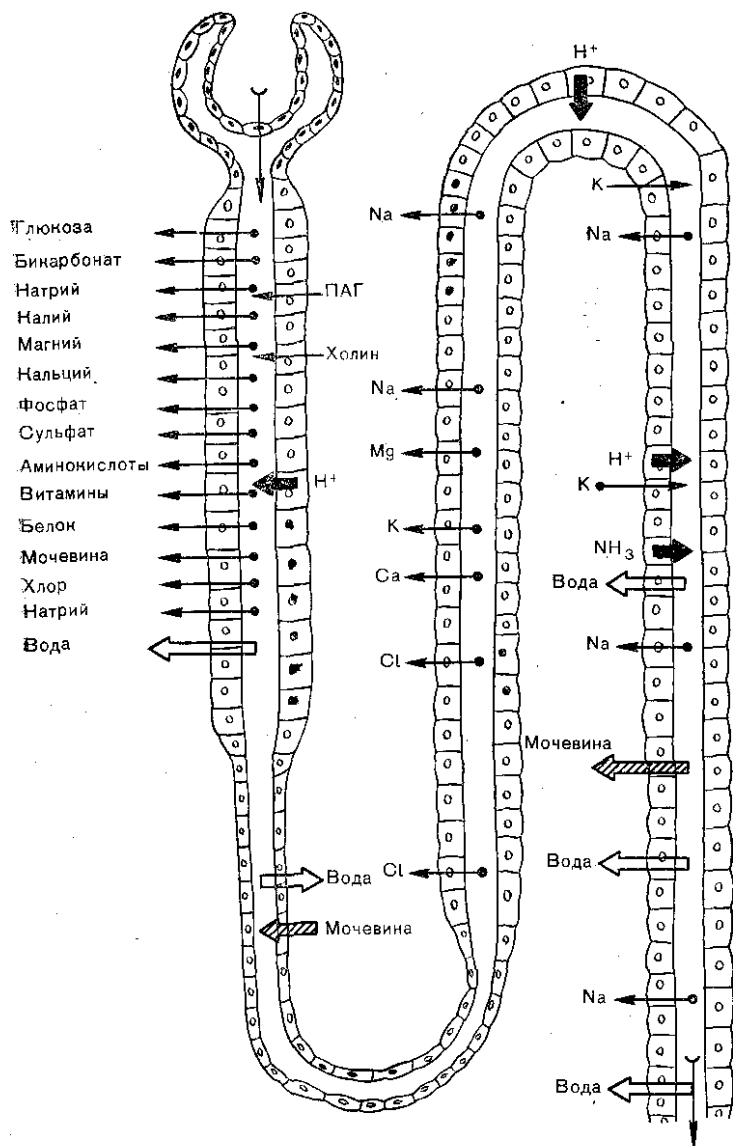


Рис. 19. Локализация реабсорбции и секреции электролитов и неэлектролитов в нефроне.

Стрелка, обращенная из просвета канальца, — реабсорбция вещества, в просвет канальца — секреция.

кой проницаемостью для воды стенки проксимального канальца.

Клетки этого канальца активно реабсорбируют натрий. В начальных отделах канальца главным анионом, сопровождающим натрий, является бикарбонат; стенка этой части нефрона для хлоридов менее проницаема, что приводит к постепенному увеличению концентрации хлоридов, которая возрастает в 1,4 раза по сравнению с плазмой крови. В начальных частях проксимального канальца интенсивно реабсорбируются глюкоза, аминокислоты и некоторые другие органические компоненты ультрафильтрата. Таким образом, к конечным частям проксимального извитого канальца состав изоосмотической жидкости существенно изменяется — из нее всасываются основная масса бикарбоната, многие органические вещества, но становится выше концентрация хлоридов (рис. 19). Оказалось, что межклеточные контакты в этой части канальца высокопроницаемы для хлоридов. Так как их концентрация в просвете выше, чем в околоканальцевой жидкости и крови, они пассивно реабсорбируются из канальца, увлекая за собой натрий и воду. В прямом отделе проксимального канальца продолжается реабсорбция натрия и хлоридов. В этом отделе происходят как активный транспорт натрия, так и пассивная реабсорбция хлоридов и движение части натрия вместе с ними по межклеточным промежуткам, хорошо проницаемым для хлоридов.

Проницаемость стенки канальцев для ионов и воды определяется свойствами не только мембран клеток, но и зоны плотного соединения, где клетки контактируют друг с другом. Оба этих элемента существенно отличаются в разных отделах нефрона. Через апикальную мембрану клетки натрий входит в цитоплазму пассивно по градиенту электрохимического потенциала, так как внутренняя поверхность клетки электроотрицательна по отношению к канальцевой жидкости. Далее натрий движется по цитоплазме к базальной и боковым частям клетки, где находятся натриевые насосы. В этих клетках интегральной частью натриевого насоса служит активируемая ионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  зависящая от  $\text{Mg}^{2+}$  аденозинтрифосфатаза ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза) [Guder W., Schmidt U., 1978]. Этот фермент, используя энергию АТФ, обеспечивает перенос из клетки ионов натрия и поступление в нее ионов калия. Ингибиторами этого фермента служат сердечные гликозиды (например, уабайн, строфантин К и др.) полностью прекращающие активную реабсорбцию натрия клетками проксимального канальца.

Важнейшее значение в функциональной способности проксимального канальца имеет высокопроницаемая для некоторых ионов и воды зона клеточных контактов. Через нее происходят пассивная реабсорбция хлоридов и движение воды по осмотическому градиенту. Полагают, что скорость всасывания жидкости по межклеточным промежуткам регулируется под влиянием таких физических сил, как соотношение между уровнем гидростатического давления в почечных артериях, венах и мочеточнике, величина онкотического давления в околоканальцевых капиллярах и др. Проницаемость межклеточных промежутков не строго постоянна — она может меняться при ряде физиологических состояний. Даже небольшое увеличение осмотического градиента, вызываемое мочевиной, обратимо увеличивает межклеточную проницаемость в почечных канальцах.

В тонком нисходящем отделе петли Генле не происходит сколько-нибудь существенной реабсорбции натрия и хлора. Особенностью этого канальца по сравнению с тонким и толстым восходящим отделом петли Генле является

высокая проницаемость для воды. Тонкий нисходящий отдел петли характеризуется низкой проницаемостью для натрия, а восходящий наоборот — высокой. Пройдя по тонкому отделу петли Генле, жидкость поступает в толстый восходящий отдел петли. Стенка этого канальца всегда имеет низкую проницаемость для воды. Особенность клеток этого канальца состоит в том, что в них функционирует хлорный насос, активно реабсорбирующий хлор из просвета канальца, натрий следует пассивно по градиенту. Неясно, происходит ли в этом канальце только пассивная реабсорбция натрия или частично функционирует и натриевый насос.

С клинической точки зрения важно, что открытие хлорного насоса совпало с выяснением механизма действия ряда наиболее эффективных современных диуретиков [Burg M., Stoner L., 1976]. Оказалось, что только при введении в просвет толстого восходящего отдела петли фуросемид и этакриновая кислота полностью угнетают реабсорбцию хлора. Они связываются с мембранными элементами клеток изнутри канальца, препятствуют поступлению хлора в клетку, а потому неэффективны при добавлении к внеклеточной жидкости (рис. 20). Эти диуретики поступают в просвет нефрона при фильтрации и секреции в проксимальном канальце, с током мочи достигают восходящего отдела петли Генле, прекращают реабсорбцию хлора и тем самым препятствуют здесь всасыванию натрия. Толстый восходящий отдел петли Генле переходит в прямую часть дистального канальца, достигающую области *macula densa*, за которой следует дистальный извитой каналец. Этот отдел нефрона также малопроницаем для воды. Ведущим механизмом реабсорбции солей в этом канальце является натриевый насос, обеспечивающий реабсорбцию натрия против высокого электрохимического градиента. Особенность реабсорбции натрия в этом отделе состоит в том, что хотя здесь может всосаться лишь 10% профильтровавшегося натрия и скорость реабсорбции меньше, чем в проксимальном канальце, но создается большой концентрационный градиент, концентрация натрия и хлора в просвете может снижаться до 30—40 ммоль/л. В отличие от натрия реабсорбция хлора происходит в основном пассивно.

Связующий отдел соединяет дистальный сегмент нефрона с начальными отделами собирательных трубок. Эти канальцы, раньше считавшиеся пассивными проводниками мочи в мочевыводящую систему, являются важнейшими структурами почки, тонко и точно реагирующими на действие гормонов и приспособляющими работу почки к потребностям организма. В этих канальцах основой реабсорбции служит натриевый насос, хлориды реабсорбируются пассивно. Стенка канальцев может быть не только водонепроницаемой, но и высокопроницаемой для воды в присутствии АДГ. Именно в этом отделе канальцев (а не в дистальном сегменте, как полагали раньше) действует АДГ. Транспорт натрия в этих клетках регулируется альдостероном. Изменение характера ионного транспорта и тем самым свойств переносчиков и насосов отражается и на особенностях химической структуры диуретиков, которые эффективны в этом отделе

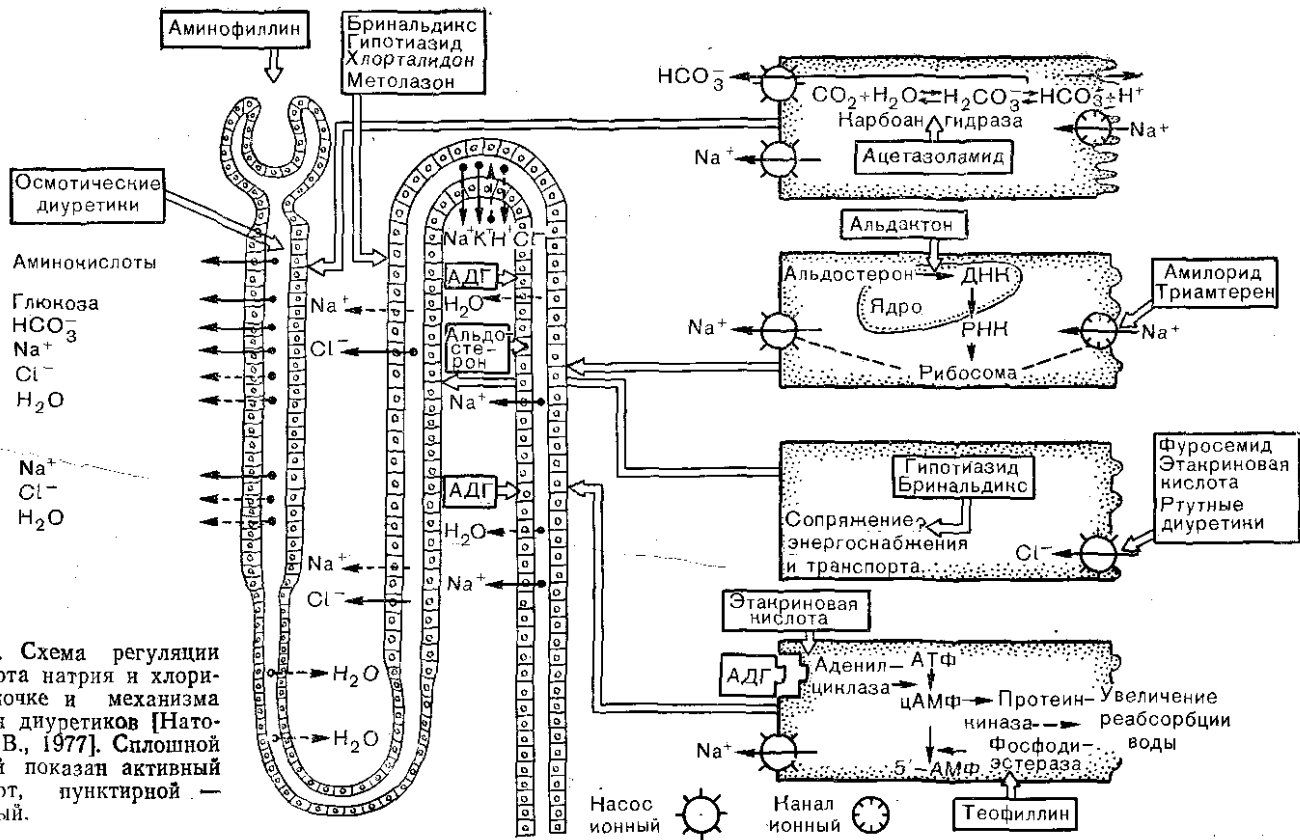


Рис. 20. Схема регуляции транспорта натрия и хлоридов в почке и механизма действия диуретиков [Наточин Ю. В., 1977]. Сплошной стрелкой показан активный транспорт, пунктирной — пассивный.

нефрона. В этих канальцах действуют верошпирон, амилорид, триамтерен. Верошпирон снижает реабсорбцию натрия, конкурентно уменьшая действие альдостерона. Совсем иной механизм действия у амилорида и триамтерена. Эти препараты действуют только после того, как попадут в просвет нефрона. Они связываются с теми химическими компонентами апикальной мембраны, которые обеспечивают вход натрия в клетку; натрий не может реабсорбироваться и экскретируется с мочой.

Кортикальные отделы собирательных трубок переходят в отделы, проходящие по мозговому веществу почки. Их функция отличается тем, что они способны активно реабсорбировать совсем небольшие количества натрия, но могут создавать очень высокий концентрационный градиент. Стенка этих канальцев малопроницаема для солей, а ее проницаемость для воды регулируется АДГ.

### Калий

Основное количество калия в организме находится в клетках: во всей внеклеточной жидкости, включая плазму крови, содержится лишь 2% калия — около 65 ммоль. С пищей человек потребляет в день 50—150 ммоль калия, т. е. во всей внеклеточной жидкости содержится почти столько калия, сколько поступает с пищей и выводится почкой. Становится очевидной роль почки в гомеостазе калия, концентрация которого должна поддерживаться в особо узких пределах, так как гипер- и гипокалиемия чреваты тяжелыми нарушениями в работе клеток различных органов и систем.

Калий свободно фильтруется в клубочках, в просвет канальцев его поступает 700—800 ммоль/сут, он реабсорбируется клетками проксимального и дистального сегментов нефрона. Экскреция калия составляет обычно около 10% профильтровавшегося количества, однако считают, что механизм выделения калия почкой иной, чем натрия и других ионов. Профильтровавшийся калий почти полностью реабсорбируется, а экскретируемый в мочу зависит от его секреции клетками дистального извитого канальца и собирательных трубок [Giebisch G., 1975]. При избыточном поступлении калия в организм его реабсорбция в проксимальных канальцах не снижается, но резко усиливается секреция в конечных отделах почечных канальцев. Особое значение секреторный механизм приобретает при уменьшении объема КФ; количество секретируемого калия в ряде случаев может превышать количество всего калия, поступающего в нефрон при фильтрации в клубочках.

В одной и той же клетке дистального извитого канальца и собирательных трубок, по-видимому, существуют системы реабсорбции и секреции калия. При дефиците калия они обеспечивают максимальное извлечение его из мочи, а при избытке — секрецию калия. Реабсорбция калия обеспечивается активным калиевым насосом в мембране клетки, обращенной в просвет ка-



нальца всасывающим калий в клетку против градиента. Калий пассивно поступает в кровь через базальную плазматическую мембрану клетки по концентрационному градиенту. Сердечные гликозиды блокируют активную реабсорбцию калия.

Калий, секретируемый клеткой, транспортируется в цитоплазму из внеклеточной жидкости натриево-калиевым насосом, находящимся в базальной плазматической мембране. Этот насос обеспечивает всасывание из клетки натрия и поступление в нее калия, создавая высокую внутриклеточную концентрацию последнего. Для секреции калия необходимо, чтобы возросла проницаемость для него апикальной плазматической мембраны и градиент потенциала на этой мембране благоприятствовал секреции калия. Увеличение электроотрицательности просвета дистального канальца при введении сульфата натрия способствует секреции калия. Альдостерон является одним из факторов, увеличивающих проницаемость апикальной мембраны для калия и повышающих тем самым его секрецию. Таким образом, секреция калия через мембрану клетки со стороны просвета канальца — пассивный процесс, происходящий по концентрационному градиенту и зависящий от проницаемости мембраны для калия и величины электрического потенциала на этой мембране. Новые данные не подтвердили существовавшего ранее представления о том, что обмен калия на натрий в апикальной мембране определяет величину секреции калия.

Усиление секреции калия под влиянием альдостерона связано не только с его действием на проницаемость для калия, но и с увеличением активного накопления калия в клетке вследствие усиления работы натриево-калиевого насоса. Другим важным фактором регуляции транспорта калия в канальцах является инсулин, уменьшающий экскрецию калия и повышающий толерантность организма к введению его солей. На выделение калия сильно влияет КЩС. Алкалоз сопровождается увеличением выделения калия почкой, а ацидоз приводит к уменьшению калийуреза.

## К а л ь ц и й

Общее количество кальция в организме составляет около 2% массы тела, поскольку этот элемент является одним из основных компонентов скелета. Почки и кость играют ведущую роль в поддержании стабильного уровня кальция в крови, что исключительно важно в связи с его ролью в регуляции проницаемости мембран и межклеточного вещества, свертываемости крови, мышечном сокращении и др. [Романенко В. Д., 1975; Berle A., 1974]. В клубочках фильтруется кальций ионизированный и находящийся в виде низкомолекулярных комплексов. Около 2/3 профильтрованного кальция реабсорбируется в проксимальном канальце; значительная реабсорбция кальция происходит в толстом восходящем отделе петли Генле (20—30%), дисталь-

ном извитом канальце (10—15%) и собирательных трубках (2—8%). С мочой экскретируется кальций, избежавший реабсорбции; секреции кальция в почках у человека не происходит. Механизм реабсорбции кальция представляется следующим образом. Большая часть кальция клетки связана с функциональными группами плазматической мембраны и мукопротеинами гликокаликса. Общее внутриклеточное содержание кальция составляет около 0,3 ммоль, т. е. почти в 10 раз меньше, чем в плазме крови. Однако в самой цитоплазме находится менее 1% кальция; в основном он сосредоточен в митохондриях. Если во внеклеточной жидкости и ультрафильтрате, поступающем в каналец, концентрация кальция составляет около 1,3 ммоль/л, то в цитоплазме клетки она в 1000 раз меньше. Выделение кальция из клетки при реабсорбции происходит активно через базальную плазматическую мембрану с помощью кальциевого насоса, вероятно, представляющего собой АТФ-азу, активируемую ионами кальция.

Среди гормонов, регулирующих транспорт кальция в почке, наибольшее значение имеет паратгормон (ПГ). После удаления паразитовидных желез резко возрастает кальцийурез, несмотря на уменьшение количества фильтруемого кальция из-за гипокальциемии. Введение ПГ уменьшает выделение кальция почкой. В проксимальном канальце ПГ уменьшает реабсорбцию кальция, однако при этом снижается его экскреция почкой вследствие стимулированного этим гормоном всасывания кальция в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках.

В противоположность ПГ тирокальцитонин вызывает увеличение экскреции кальция почкой. Активная форма витамина D повышает реабсорбцию кальция, по-видимому, в проксимальном канальце нефрона. Гормон роста способствует усилению кальциуреза, хотя неясно, обусловлено это прямым действием гормона на клетки нефрона или опосредованным, влиянием связанным с хроническим увеличением объема внеклеточной жидкости. Повышенное выделение кальция с мочой в условиях действия на почку ПГ позволяет видеть в этом одну из причин частого развития мочекаменной болезни у пациентов с акромегалией.

Клеточный механизм действия ПГ в почке состоит в том, что в базальной и латеральной мембранах клеток проксимального сегмента нефрона, корковых частях толстого восходящего отдела петли Генле и начальных отделах собирательных трубок имеются рецепторы к этому гормону и он активирует в этих клетках фермент аденилатциклазу. Увеличивается внутриклеточная концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и он воспроизводит характерное действие ПГ на транспорт кальция и фосфатов.

Схема гормональной регуляции обмена кальция приведена на рис. 21. Всасываемый в кишечнике кальций поступает в печень и кровь, а также влияет на поступление в кровь гастрин или близких ему по структуре гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию тирокальцитонина. Гиперкальциемия вызывает увеличение концентрации в крови тирокальцитонина, что повышает экскрецию кальция почкой и его поступление в кость. При гипокальциемии возрастает секреция ПГ и увеличивается реабсорбция кальция в почке.

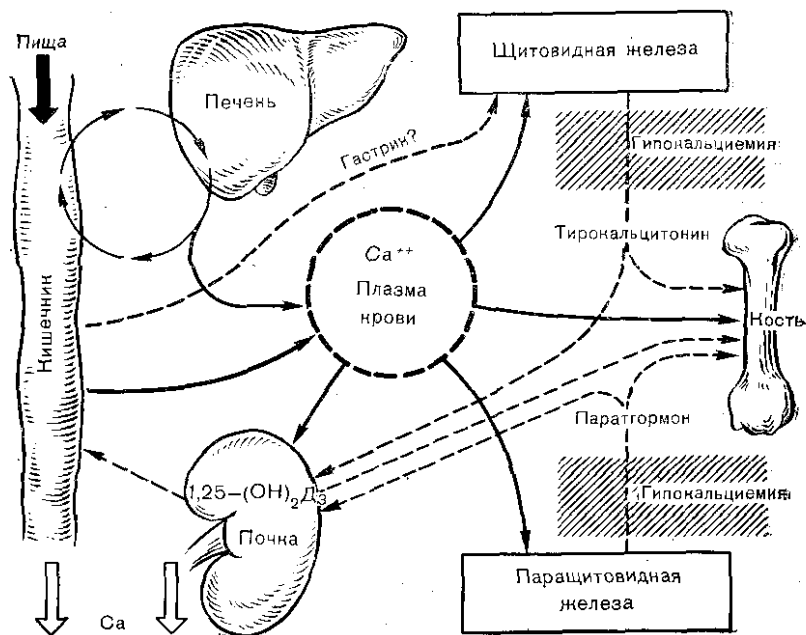


Рис. 21. Схема регуляции баланса кальция.

## Магний

В норме у человека в плазме крови содержится около 0,8—1 ммоль/л магния; в просвет нефрона при фильтрации поступает около 0,64 ммоль/л ионизированного магния и 0,1 ммоль/л в виде комплексов; остальной магний связан с белками. Исследования методом микропункции показали значительные видовые отличия в уровне реабсорбции магния в проксимальном канальце — от 20 до 60%; большие количества магния всасываются клетками толстого восходящего отдела петли Генле. Реабсорбция магния является активным процессом и ограничена максимальным насыщением системы канальцевого транспорта ( $Tm_{Mg}$ ). Гипермагниемия приводит к усилению экскреции магния почкой и может сопровождаться преходящей гиперкальциурией. При нормальном уровне КФ почка быстро и эффективно справляется с повышением уровня магния в крови, предотвращая гипермагниемию, поэтому клиницисту чаще приходится встречаться с проявлениями гипомагнемии. Повышенный уровень магния в крови возможен при резком снижении скорости КФ.

До сих пор не установлены специфические факторы, регулирующие выделение магния почкой. Данные экспериментальной физиологии и клиническая картина свидетельствуют о том, что гомеостаз магния поддерживается исключительно точно. Обнаружена система рефлекторной регуляции выделения магния почкой. Скорость экскреции магния возрастает при остром уве-

ичении объема внеклеточной жидкости, при инъекции больших доз тирокальцитонина и АДГ; ПГ уменьшает выделение магния. Гиперпаратиреоз, однако, у ряда больных сопровождается гипомагниемией и отрицательным балансом магния, что, возможно, обусловлено более выраженным действием на почку гиперкальциемии по сравнению с прямым влиянием ПГ. Гиперкальциемия вызывает увеличение экскреции кальция и магния почкой.

## Фосфаты

Почки играют ключевую роль в поддержании постоянства концентрации фосфатов в жидкостях внутренней среды. В плазме крови фосфаты представлены в виде свободных ионов (около 40%) и соединений, связанных с белками.

Наиболее интенсивно фосфаты всасываются в начальных частях проксимального канальца, где реабсорбируется 60—70% фильтруемых фосфатов; в петле Генле до дистального извитого канальца реабсорбируется лишь 5—10% фосфатов, в дистальном канальце и собирательных трубках — 10—25%. Такова картина обработки фосфатов в нормальных условиях; если резко снижена проксимальная реабсорбция фосфатов, то полнее начинает использоваться большая мощность транспортной системы дистального сегмента нефрона, который может в этих условиях предотвратить фосфатурию.

Основным фактором регуляции реабсорбции фосфатов служит ПГ.

При гиперпаратиреозидизме резко увеличена экскреция неорганических фосфатов, дефицит ПГ проявляется в стимуляции реабсорбции фосфатов. Транспорт фосфатов ограничен  $T_{\text{про}}$ , введение ПГ резко уменьшает величину  $T_{\text{про}}$  в проксимальном и дистальном сегментах нефрона. Роль этого гормона заключается в регуляции транспорта фосфатов в различных отделах нефрона. Механизм фосфатурического действия ПГ основан на увеличении внутри клеток, чувствительных к действию этого гормона, цАМФ, который уменьшает реабсорбцию фосфатов.

В проксимальном канальце метаболит витамина D 1,25-дигидроксикальциферол стимулирует реабсорбцию фосфатов. Важно отметить, что одной из функций клеток коры почки является превращение неактивной формы циркулирующего в крови витамина D<sub>3</sub> (25-гидроксикальциферол) под влиянием специального фермента в 1,25-дигидроксикальциферол. Другим биологически активным веществом, усиливающим реабсорбцию фосфатов, является гормон роста. В почечной ткани найдены химические рецепторы тирокальцитонина, однако его реальное значение в регуляции транспорта фосфатов пока не установлено. Фосфатурическое действие характерно для диуретиков, эффект которых локализован в проксимальном канальце.

## Сульфаты

Концентрация сульфатов в плазме крови составляет  $0,6 \pm 0,2$  ммоль/л. Профильтровавшиеся в клубочках сульфаты реабсорбируются в канальцах системой  $T_{\text{Mso}_4}$ , который равен 0,04—0,12 ммоль/мин. При введении сульфатов в кровь быстро насыщается система реабсорбции и избыток сульфатов экскретируется.

ся почкой. Вопросы локализации в нефроне транспорта сульфатов и его регуляции разработаны слабо. Максимальная способность к реабсорбции сульфатов снижается после введения в кровь фосфатов, ацетацетата, тиосульфата. Ряд гормонов влияет на величину максимальной реабсорбции сульфатов. Она возрастает после введения гормона роста и глюкокортикоидов, но не дезоксикортикостерона. Почти в 2 раза увеличивался  $\text{Thso}_4$  у больных акромегалией в активном периоде. Возможно, что действие гормона роста неспецифично и обусловлено возрастанием КФ и реабсорбции всех основных компонентов ультрафильтрата.

### Осмотическое разведение и концентрирование мочи

Осморегулирующая функция почки обеспечивает постоянство концентрации осмотически активных веществ в крови. Состояние этой функции имеет важное значение для клинициста, поскольку концентрирование мочи требует участия почти всех элементов почки — сосудистой системы, почечных канальцев, интерстиция. Еще за много лет до того, как были раскрыты физиологические механизмы этой стороны деятельности почки, в клинике получили распространение тесты на разведение и концентрирование мочи, среди которых до наших дней сохранили значение проба Зимницкого и проба Фольгарда.

В зависимости от состояния водного баланса почки могут выделять гипотоническую, очень разведенную или осмотически концентрированную мочу. В этом процессе участвуют все отделы канальцев и сосуды мозгового вещества почки, которые функционируют как противоточная поворотная множительная система [Иванова Л. Н., 1978; Dickel S., 1970; Stephenson I., 1978]. Сущность деятельности этой системы заключается в следующем. Как отмечалось выше, к концу проксимального канальца у здорового человека реабсорбируется около  $\frac{2}{3}$  ультрафильтрата. Оставшаяся в канальцах жидкость остается изоосмотичной плазме крови, хотя и отличается от нее по составу вследствие реабсорбции веществ в проксимальном канальце (рис. 22). Далее жидкость переходит из коркового слоя в мозговое вещество почки, в нисходящие тонкие отделы петли Генле, движется до вершины почечного сосочка, где каналец, подобно шпильке, изгибается на  $180^\circ$  и моча переходит в тонкий восходящий отдел петли, расположенный параллельно ее нисходящему отделу, но в нем жидкость течет в направлении от вершины сосочка к коре почки (рис. 22). Функциональное назначение различных отделов петли Генле неодинаково. Когда жидкость из проксимального канальца поступает в тонкий нисходящий отдел этой петли, она попадает в зону почки, в интерстициальной ткани которой концентрация осмотически активных веществ выше, чем в коре почки. Это повышение осмолярной концентрации в наружной зоне мозгового вещества обусловлено деятель-

ностью клеток толстого восходящего отдела петли Генле: его клетки реабсорбируют хлориды и натрий без воды, поскольку стенка нефрона в этом отделе не пропускает воду. Нисходящие отделы петли Генле проницаемы для воды, она переходит из просвета канальца в окружающую межтубулярную ткань по осмотическому градиенту. Содержимое тонкого отдела петли становится более концентрированным, так как по градиенту всасывается вода, а осмотически активные вещества остаются в просвете канальца. Чем дальше от коры по продольной оси мозгового вещества исследуется жидкость в нисходящем колене петли, тем выше становится ее осмолярная концентрация. Таким образом, в соседних участках нисходящего отдела петли имеется лишь небольшое нарастание осмотического давления, но по длине мозгового слоя осмотическая концентрация в почке человека нарастает, постепенно повышаясь от 300 почти до 1400—1450 мосмоль/кг  $H_2O$  при дегидратации, а при избытке воды в организме составляет около 450—500 мосмоль/кг  $H_2O$ .

На вершине петли Генле в ней в несколько раз возрастает осмотическая концентрация и значительно уменьшается объем жидкости. При дальнейшем движении жидкость проходит по водонепроницаемому восходящему отделу петли Генле и дистальному канальцу. В этих отделах продолжается реабсорбция хлоридов и натрия, а вода остается в просвете. В дистальный извитой каналец при водном диурезе и антидиурезе поступает гипотоническая жидкость, в которой концентрация осмотически активных веществ менее 200 мосмоль/кг  $H_2O$ . При избытке воды в организме в крови отсутствует АДГ, стенка собирательных трубок остается водонепроницаемой, ее клетки всасывают соли натрия. Почки выделяют большие объемы гипотонической мочи с низкой концентрацией солей.

При дефиците воды в организме происходит секреция АДГ, увеличивается проницаемость собирательных трубок для воды. Это создает условия для реабсорбции воды по осмотическому градиенту, и она уравнивается с осмотической концентрацией окружающей тканевой жидкости. При протекании мочи по собирательным трубкам в мозговом веществе продолжается ее концентрирование. Так как все выше становится осмолярность окружающей собирательные трубки интерстиция, из просвета всасывается вода, в конечном счете образуется и выделяется гиперосмотическая моча. Осмотическое давление в ней так же высоко, как в интерстициальной жидкости на вершине почечной пирамиды, у человека оно может достигать 1400—1450 мосмоль/кг  $H_2O$ .

Исследование механизма осмотического концентрирования мочи показало, что, помимо солей натрия, особую роль в нем играет мочевины. В отличие от наружной зоны мозгового вещества, где повышение осмолярности обусловлено главным образом накоплением солей натрия, во внутреннем мозговом веществе наряду с солями натрия ведущее значение имеет мочеви-

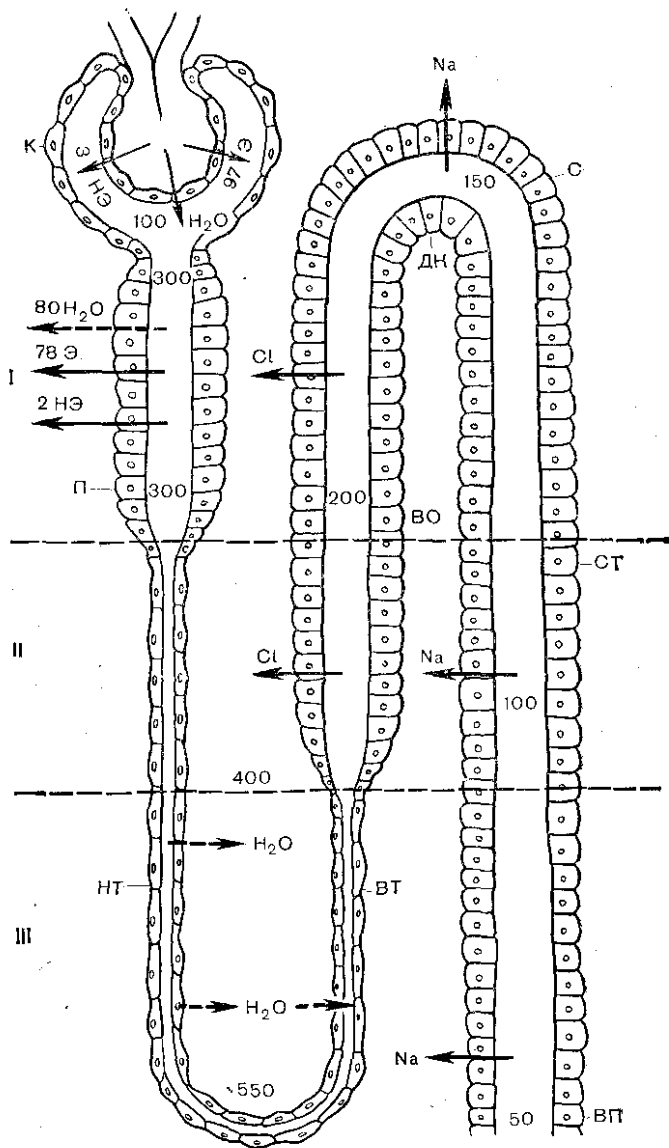


Рис. 22. Схема процесса осмотического разведения мочи.

Цифрами в просвете клубочка и у проксимального канальца показано количество электролитов (Э) и неэлектролитов (НЭ) (в процентах от общего количества осмотически активных веществ), профильтровавшихся со 100 частями воды клубочкового фильтрата. Цифры в просвете нефрона и между канальцами обозначают величину осмолярной концентрации. Сплошными стрелками показан активный транспорт натрия, пунктирными — пассивное движение воды ( $H_2O$ ) и мочевины (М).

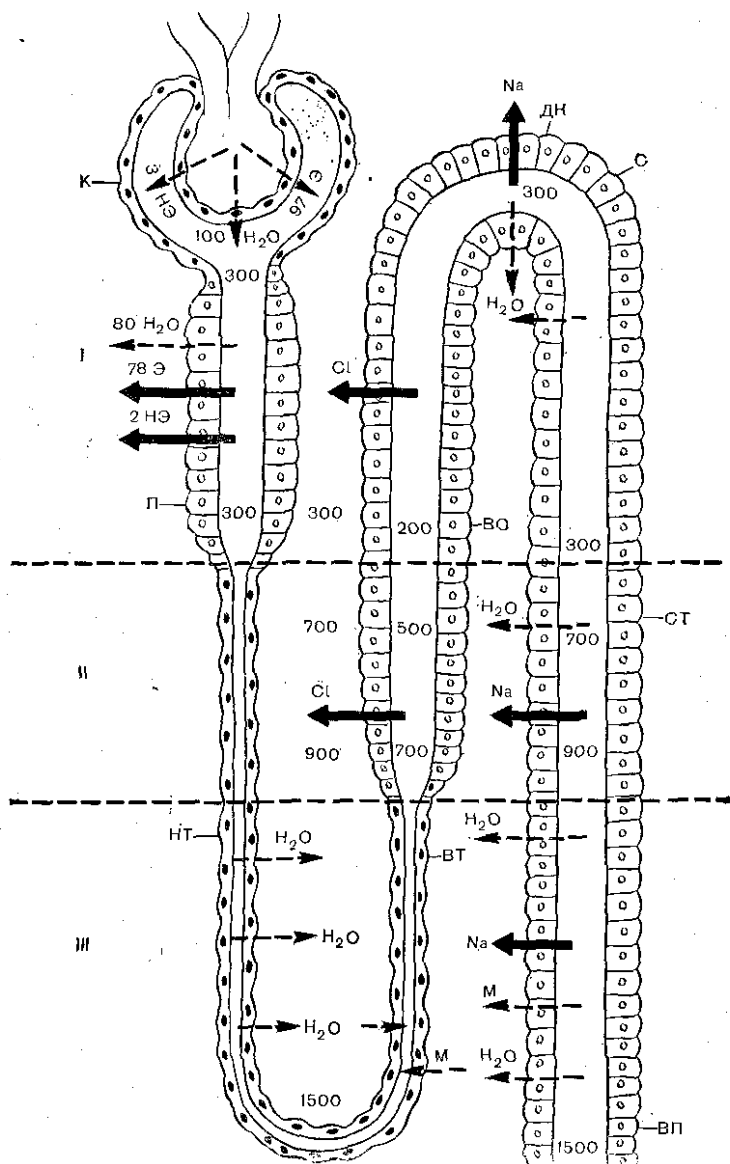


Рис. 23. Схема процесса осмотического концентрирования мочи.

I — кора почки; II — наружное мозговое вещество; III — внутреннее мозговое вещество; К — клубочек; П — проксимальный каналец; НТ — нисходящий тонкий отдел петли Генле; ВТ — восходящий тонкий отдел петли Генле; ВО — восходящий толстый отдел петли Генле; ДК — дистальный извитой каналец; С — связующий отдел; СТ — собирательная трубка; БП — беллиниев проток.



на. К концу проксимального канальца реабсорбируется около половины профильтровавшейся мочевины. В мозговом веществе почки функционирует специальная система, обеспечивающая кругооборот мочевины и ее удержание в почке. Центральную роль в этом процессе играет неодинаковая проницаемость различных канальцев для мочевины и особенно способность АДГ увеличивать проницаемость для мочевины стенки только собирательных трубок, расположенных во внутреннем мозговом веществе почки. Вследствие реабсорбции воды в вышележащих отделах собирательных трубок в их просвете повышается концентрация мочевины, но она не может выйти из канальца. Когда моча достигает того участка собирательных трубок, где АДГ увеличивает проницаемость и для воды, и для мочевины (зона внутреннего слоя мозгового вещества), большие количества обоих веществ реабсорбируются в мозговое вещество. Мочевина увеличивает осмолярную концентрацию в интерстиции мозгового вещества, создавая условия для реабсорбции дополнительных количеств воды. Войдя в ткань мозгового вещества, мочевина диффундирует в просвет тонкого восходящего отдела петли Генле и движется по канальцу. Общее количество входящей в просвет нефрона мочевины настолько значительно, что при антидиурезе в дистальный извитой каналец поступает больше мочевины, чем профильтровалось в клубочках. Эта мочевина снова реабсорбируется под влиянием АДГ в собирательных трубках, что и обеспечивает непрерывный кругооборот мочевины в почке и объясняет ее важную роль в процессе осмотического концентрирования мочи. Приведенные данные позволяют понять давно известный в клинике факт, что очищение мочевины почкой зависит от величины диуреза — оно меньше при низком диурезе и значительно возрастает при увеличении мочеотделения, достигая  $\frac{2}{3}$  одновременно измеряемого очищения от креатинина или инулина при водном диурезе. Малое мочеотделение обычно обусловлено значительной концентрацией в крови АДГ, а тем самым большей реабсорбцией в канальцах воды и мочевины; обратные отношения имеются при большой скорости диуреза, когда нет АДГ.

Нарушение процесса осмотического концентрирования может быть обусловлено изменением работы любого элемента, описанного выше. Клиницисту важно иметь представление об особенностях работы почки при некоторых патологических состояниях. Это позволяет глубже оценить роль основных элементов концентрирования мочи и может быть полезным при выяснении причин полиурии и нарушения концентрационной способности почки [Goldberger E., 1975; Leaf A., Cotran R., 1976].

Изменение способности почки к осмотическому разведению и концентрированию мочи может быть обусловлено экстраренальными факторами либо процессами, происходящими в почке. В настоящее время описаны случаи нарушения функции осморцепторов (рис. 24), когда почки и при дегидратации не

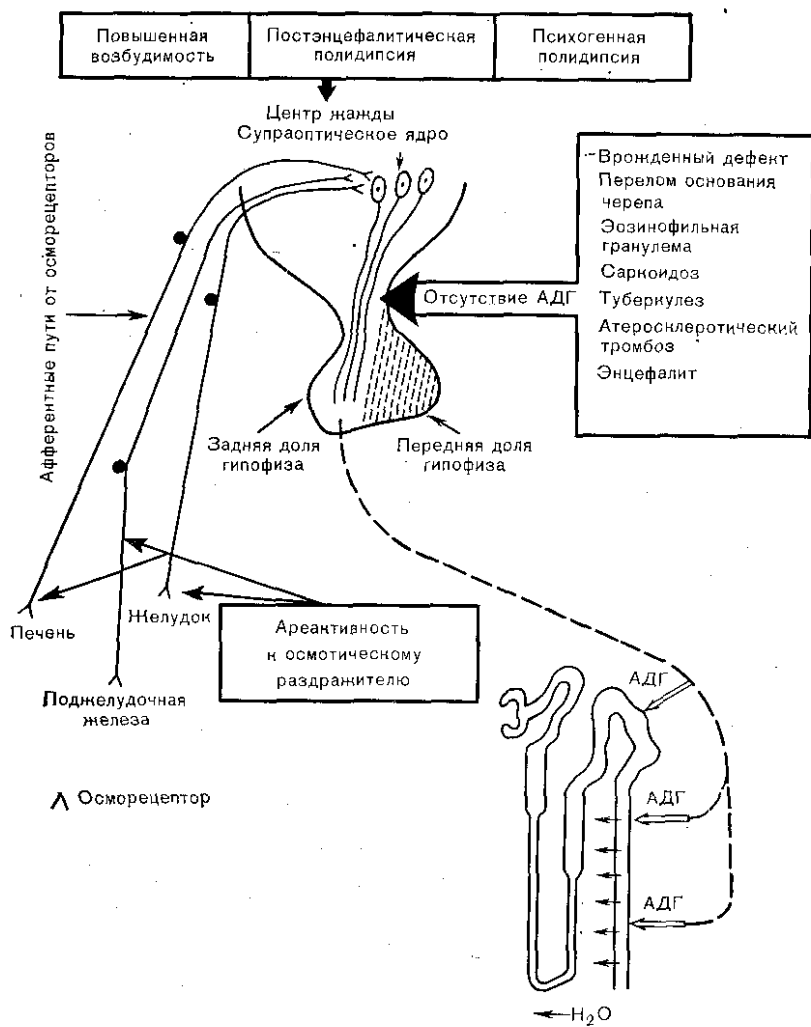


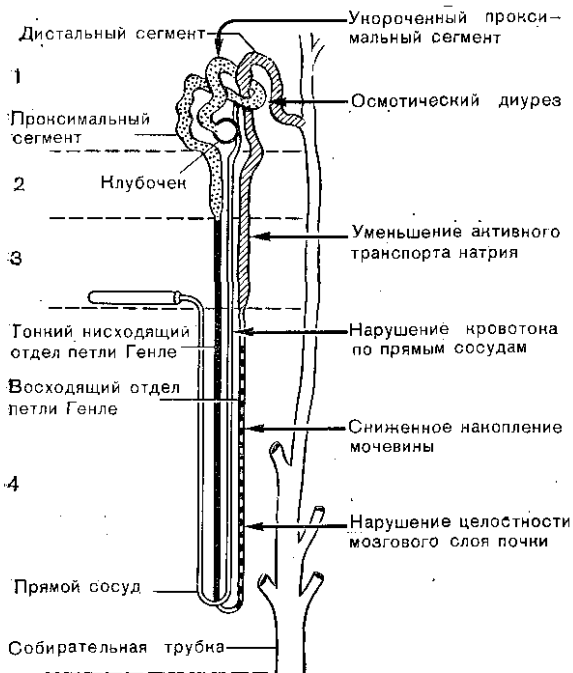
Рис. 24. Схема осморегулирующего рефлекса и возможные места (указаны широкими стрелками) его нарушения при различных патологических состояниях (в рамках).

концентрировали мочу, но в отличие от истинного несахарного диабета в данном случае нейрогипофиз секретировал АДГ после инъекции никотина. Полиурия при нормальном состоянии осморегуляторов может быть обусловлена повышенной возбудимостью центра жажды, вызывающей увеличенное потребление воды при более низкой осмоляльности плазмы крови, чем у здорового человека. В этих случаях осмоляльность крови будет ниже, чем в норме — 269 мосмоль/кг  $H_2O$ , в то время как при несахарном диабете она выше, чем в норме (280—293

Зоны почки и локализация в них отделов нефрона и сосудов

Механизм нарушения концентрационной способности почки

Патологические состояния, в основе которых лежит данный механизм нарушения осмотического концентрирования мочи:



Семейный нефрогенный диабет

Сахарный диабет, ХПН, вливание маннита, мочевины

Гипокалиемиия, гиперкальциемиия

Пароксизмальная гипертензия, серповидноклеточная анемия, гиперкальциемиия

Малобелковая диета, низкая фильтрация при гидронефрозе

Поликистоз, гипокалиемиия, амилоидоз

Рис. 25. Схема возможных нарушений концентрирующей системы почек [Наточин Ю. В., 1975].

1 — корковое вещество; 2 — внешний слой наружной зоны мозгового вещества почки; 3 — внутренний слой; 4 — внутреннее мозговое вещество.

мосмоль/кг), и составляет около 295 мосмоль/кг  $H_2O$ . Во всех этих случаях реакция почки на инъекцию питуитрина остается нормальной, свидетельствуя об экстраренальных нарушениях регуляции водного обмена.

Значительное снижение КФ и почечного кровотока независимо от его причины приводит к ослаблению концентрационной функции из-за недостаточной доставки осмотически активных веществ и нарушения нормального уровня движения жидкости. Большое значение имеет и достаточное кровоснабжение мозгового вещества почки (рис. 25). При серповидноклеточной анемии нарушение концентрационной способности почки связано с тем, что патологически измененные эритроциты, когда они входят с током крови в прямые сосуды мозгового вещества, резко изменяют свою форму, соприкасаясь с гипертонической средой. Это уменьшает кровоток в узких сосудах мозгового слоя, ишемия только этой зоны снижает в ней накопление натрия,

хлора, мочевины, в конечном счете страдает концентрирование. После обменного переливания крови концентрационная способность восстанавливается до нормы. Другим примером может служить питрессин-резистентный ноктуральный нефрогенный несахарный диабет, описанный при пароксизмальной гипертензии. Он обусловлен усилением кровотока по прямым сосудам с вымыванием осмотически активных веществ из мозгового вещества в период пароксизмальной гипертензии.

Процесс осмотического концентрирования представляет собой совокупную работу всех составляющих почку элементов. Для эффективного концентрирования важное значение имеет должное количество функционирующих нефронов, их тесная связь друг с другом (расстояние между ними, иначе нарушится деятельность противоточной системы), нормальные размеры отдельных сегментов нефронов. Снижение концентрационной способности при ХПН, в частности, зависит от резкого уменьшения количества функционирующих нефронов и увеличения расстояния между ними. Любые факторы, нарушающие соотношение между структурами мозгового слоя почки, приводят к снижению осмотического концентрирования. Это может наблюдаться, например, при поликистозе или поражении мозгового вещества амилоидом.

Значительное снижение реабсорбции жидкости в проксимальном канальце вызывает вымывание градиента осмотически активных веществ из петли Генле. Это происходит при врожденном дефекте нефрона — укороченном проксимальном канальце, осмотическом диурезе любой этиологии (сахарный диабет, ХПН, вливание маннита и других осмотических диуретиков). Активный транспорт солей клетками толстого восходящего отдела петли Генле нарушается при гипокалиемии из-за ухудшения работы ионных насосов. Гиперкальциемия и избыток кальция в клетке снижают накопление натрия, угнетая выработку энергии для активного транспорта. Нарушение регуляторных влияний на клетку нефрона изменяет концентрационную способность. Это бывает при гипокортицизме, гипопитуитаризме и гипотиреозидизме. Изменение ионного состава внутренней среды воздействует на реакцию клеток собирательных трубок на АДГ. Взаимодействие гормона с клеткой ослабевает при гиперкальциемии, дефицит калия в организме сопровождается нарушением внутриклеточных процессов, активируемых АДГ и происходящих после образования цАМФ (рис. 26). Различные фармакологические средства, применяемые в клинике, могут вмешиваться в биохимические процессы, участвующие в осмотическом концентрировании. Среди них можно упомянуть анальгетики, некоторые диуретики, винкристин и др. Нельзя не учитывать и питания, в котором должно быть достаточное количество не только солей, но и белка. При потреблении пищи, содержащей мало белка образуется недостаточное количество мочевины и из-за этого не создается достаточного градиента в мозговом

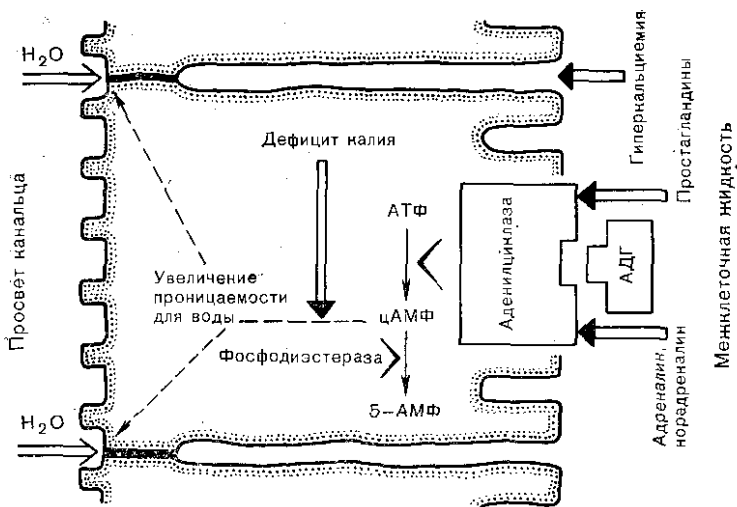
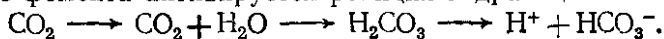


Рис. 26. Действие различных факторов, уменьшающих реакцию клетки на АДГ.

слое почки. Все сказанное должно помочь представить целостный процесс осмотического концентрирования и лечь в основу последующего анализа причин нарушения одной из основных функций почки, связанных с ее участием в водно-солевом обмене и столь существенных в клинике для характеристики функционального состояния почки.

### Участие почки в регуляции кислотно-щелочного состояния

Почка участвует в поддержании значения рН крови на уровне 7,35—7,43, что обусловлено их способностью удалять из плазмы крови жидкость, содержащую избыток кислых продуктов или оснований. В норме при рН 7,4 в плазме крови концентрация бикарбоната составляет около 25 ммоль/л, а парциальное давление  $\text{CO}_2$ —40 мм рт. ст. [Робинсон Дж., 1969; Pitts R., 1972; Koushapour E., 1976]. Основным механизмом, с помощью которого почка участвует в регуляции КЩС, является секреция ионов  $\text{H}^+$  (рис. 27). Ионы водорода активно транспортируются в канальцевую жидкость через апикальную мембрану, а ион натрия диффундирует в клетку, обеспечивая баланс электрических зарядов. Секреция иона водорода, по-видимому, не обусловлена прямым обменом на ион натрия. В просвете канальца ион водорода, соединяется с  $\text{HCO}_3^-$  и образуется  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , которая под влиянием фермента карбоангидразы, встроенного в мембрану клетки в области щеточной каемки, дегидратируется и  $\text{CO}_2$  диффундирует в клетку. Внутри клетки под влиянием того же фермента активируется реакция гидратации:



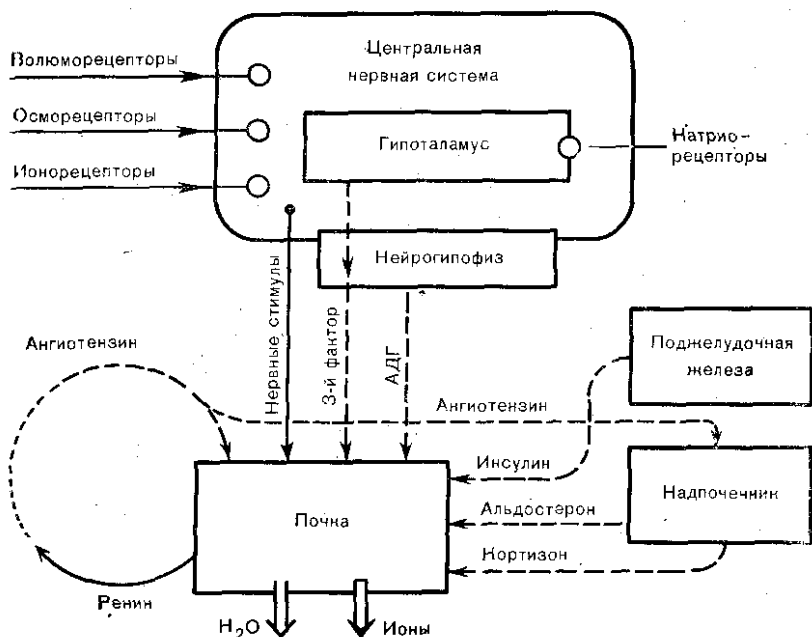


Рис. 27. Схема основных реакций, обуславливающих участие почки в регуляции КЩС.

Через базальную плазматическую мембрану клетки активно транспортируется натрий и пассивно по градиенту поступает в кровь  $HCO_3^-$ . Таким образом, секреция иона водорода обеспечивает в конечном счете реабсорбцию бикарбоната и эквивалентного количества натрия.

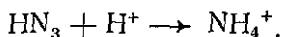
В проксимальном канальце секретируется наибольшее количество поступающих в просвет нефрона ионов водорода, здесь же реабсорбируется до 80—90% бикарбоната. Главным фактором, ограничивающим реабсорбцию  $HCO_3^-$ , является скорость секреции иона водорода и градиент его концентрации. Новые данные показывают, что реабсорбция бикарбоната не ограничена  $T_m$  даже при увеличении его концентрации в плазме до 60 ммоль. Реабсорбция бикарбоната снижается при увеличении объема внеклеточной жидкости. Угнетение карбоангидразы после введения ее ингибитора ацетазоламида (действующее начало таких диуретиков, как фонурит или диакарб) приводит к уменьшению реабсорбции бикарбоната, а вместе с ним натрия и воды, из крови удаляются основания, теряется щелочная жидкость, что может привести к ацидемии. Возрастает потеря калия с мочой, что вызывает гипокалиемию.

В петле Генле реабсорбируется 10—15% профильтрованного бикарбоната, но лишь 1—4% достигает дистального извитого канальца. При увеличении загрузки этих отделов нефро-

на бикарбонатом его реабсорбция значительно возрастает, что указывает на резервную, не используемую в обычных условиях транспортную мощность этих канальцев. В более дистальных отделах канальцев секретируется все меньше ионов водорода, но они способны к созданию все более значительного градиента рН. В конечных отделах канальцев рН жидкости может снижаться до 4,5, т. е. градиент концентрации ионов водорода по сравнению с плазмой крови может превышать 800.

Выделение почкой кислых продуктов главным образом обусловлено тем, что секретируемые ионы водорода соединяются с неабсорбируемыми анионами, преимущественно с  $\text{HPO}_4^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , а также с аммиаком. Фосфат, присоединив ион водорода, не диффундирует в кровь из канальца и секретируется почкой. Общее количество секретируемых почкой ионов водорода в минуту определяется суммой реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  и экскреции титруемых кислот и аммония. Общее выделение ионов водорода, связанное с секрецией аммония и экскрецией титруемых кислот, составляет у человека 50—70 ммоль/сут; в условиях ацидоза оно может возрасти до 500 ммоль/сут. При длительном ацидозе могут теряться значительные количества фосфатов вследствие растворения кости. В условиях диабетического ацидоза  $\beta$ -оксибутират становится одним из важных компонентов титруемых кислот, выделяемых с мочой.

Клетки проксимального и дистального канальцев нефрона, расположенные в коре почки, участвуют в секреции аммиака. При нейтральном, а тем более при кислом рН канальцевой жидкости аммиак, диффундирующий из клетки в просвет канальца, превращается в ион аммония:



В основе образования аммиака лежит процесс дезаминирования и дезамидирования аминокислот; основным его предшественником служит глутамин, однако отчасти для этого используются аланин и глицин. Эти аминокислоты в присутствии  $\alpha$ -кетоглутарата под влиянием трансаминазы превращаются в глутамат, который затем дезаминируется. Аммиак образуется внутри клеток, аминокислоты поступают в них как при реабсорбции, так и путем транспорта из межклеточной жидкости. Дезаминирование глутамина может происходить при участии глутаминазы II либо глутаминазы I и глутаматдегидрогеназы; в обоих случаях выделяются аммиак и  $\alpha$ -кетоглутарат. Образование в почке и экскреция аммиака усиливаются при хроническом ацидозе. Одним из возможных механизмов процесса является повышение транспорта глутамина в митохондрии [Pitts R., 1972].

### Регуляция выделения воды и натрия почкой

Центральная нервная система координирует деятельность систем, обеспечивающих поддержание постоянного объема крови и внеклеточной жидкости, а также стабильность осмотичес-

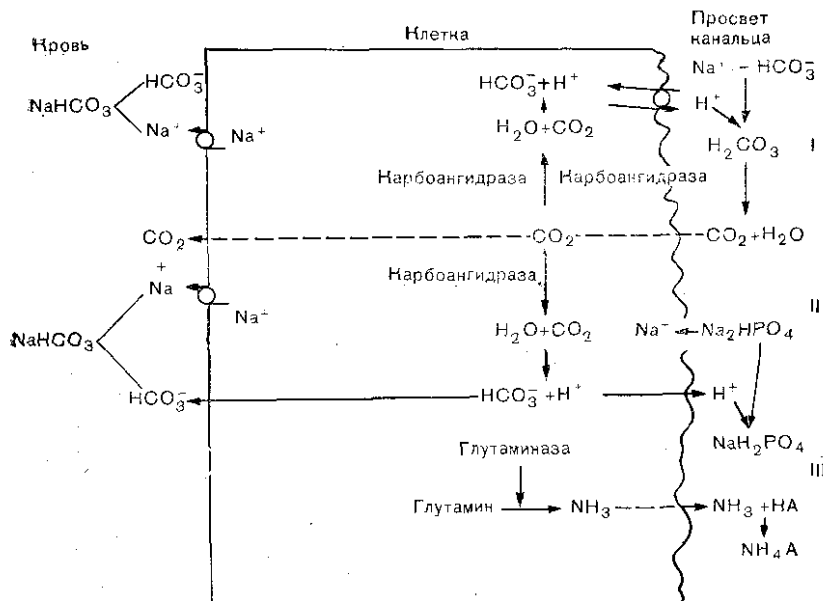


Рис. 28. Схема регуляции баланса натрия и хлора у млекопитающих.

кого давления этих жидкостей. С помощью нервных влияний и гормонов эти системы меняют работу почки по реабсорбции воды и ионов. Аfferентным, чувствительным элементом системы осморегуляции служат осморорецепторы, широко представленные в различных органах и тканях (рис. 28). Импульсы от этих рецепторов поступают в гипоталамус в область супраоптического ядра, также способную к осморорецепции. При повышении осмотического давления крови возбуждаются нейроны супраоптического ядра и в окончаниях их аксонов, локализованных в задней доли гипофиза, усиливается секреция АДГ. Этот гормон увеличивает проницаемость канальцев для воды и ее реабсорбцию. Установлено, что у человека в норме при осмоляльности крови около 280 мосмоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$  АДГ не секретируется и почка развивает максимальный водный диурез. Когда осмоляльность крови возрастает до 295 мосмоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$ , достигается максимум секреции АДГ и осмотического концентрирования в почке. Тем самым в среднем повышение концентрации осмотически активных веществ в крови на 1 мосмоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$  приводит к повышению осмоляльности мочи на 95 мосмоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$  вследствие секреции АДГ [Robertson G. et al., 1976]. Благодаря этому почка выделяет избыток воды или сохраняет ее в организме, восстанавливая осмотическое равновесие крови.

Изменение секреции АДГ не обязательно зависит только от изменения осмоляльности крови. Важным стимулом служит также объем циркулирующей крови [Gauer O. et al., 1970]. В орга-



низме обнаружено два типа рецепторов системы волюморегуляции: 1) рецепторы растяжения, реагирующие на изменение внутрисосудистого объема и локализованные в стенке каротидного синуса и дуги аорты; 2) рецепторы в стенке левого предсердия, контролирующие объем крови, возвращаемой в левый желудочек. Более чувствительны волюморцепторы левого предсердия (зоны низкого давления). Увеличение притока крови к сердцу, воспринимаемое как сигнал увеличения объема внеклеточной жидкости, передается в центральную нервную систему и приводит к уменьшению секреции АДГ и снижению реабсорбции натрия в почке. Все это способствует выделению избытка воды и солей натрия с восстановлением исходного объема крови. В условиях уменьшения внутрисосудистого объема, особенно при кровопотере более 10%, активируются и барорецепторы зоны высокого давления, стимулируется секреция АДГ, альдостерона, местно в почке возрастает секреция ренина и ангиотензина. В результате усиливается реабсорбция солей натрия и воды и восстанавливается исходный объем крови и внеклеточной жидкости. Кратко изложенные выше данные показывают, что эффективная осмо- и волюморегуляция обеспечивается сочетанной деятельностью антинатрийуретической и антидиуретической систем [Ратнер М. Я. и др., 1973]. В этих процессах, помимо осмо- и волюморцепторов, важную роль играют и натрийрецепторы. Хотя почка является эффектором этих систем, у человека нельзя не учитывать важнейшее значение поведенческих актов, формируемых на основе interoцептивной сигнализации и меняющих потребление воды и солей с пищей.

### Механизм внутриклеточного действия некоторых гормонов

Изменение транспорта воды и ионов в почечных канальцах наступает под влиянием нервных стимулов или гормонов. Сущность многообразных эффектов этих веществ может быть сведена к двум основным способам внутриклеточных реакций. Примером одной является действие альдостерона, другой — АДГ. Альдостерон после введения в кровь увеличивает реабсорбцию натрия после довольно продолжительного латентного периода, равного 45—120 мин. Этот гормон через перитубулярную плазматическую мембрану проникает в клетку и в цитоплазме связывается со стереоспецифичным для него белком. Этот процесс занимает 30—45 мин, после чего комплекс альдостерон — рецептор переносится в ядро и взаимодействует с акцепторными для него участками ядерного хроматина. Это вызывает транскрипцию гена — активация участка ДНК способствует синтезу РНК-посредника, которая переходит из ядра в цитоплазму и стимулирует в рибосомах синтез нового белка. Его относительная молекулярная масса около 12000. Существует ряд гипотез о точке приложения в клетке этого белка и механизме, с помощью которого он увеличивает транспорт натрия.

Согласно одной из гипотез, этот белок является компонентом переносчика или пермеазы, облегчая проникновение натрия в клетку через апикальную мембрану. Другая гипотеза придает ведущее значение активации насоса — Na, K-АТФ-азы. Наконец, по метаболической гипотезе этот белок служит компонентом системы энергетического обмена клетки, он усиливает митохондриальный синтез АТФ. Высказывают также мысль о возможности действия этого белка не на один, а на два компонента системы — проникновение и активное выведение натрия из клетки, что автоматически усиливает энерготраты и приводит к возрастанию образования АТФ. Довольно глубокое изучение механизма действия альдостерона имеет существенное значение для клиники — становится понятным способ действия, причина длительного латентного периода и сущность влияния диуретиков-спиронолактонов — конкурентных антагонистов альдостерона (верошпирон, альдактон). Эти вещества угнетают связывание альдостерона с рецепторными белками, находящимися в цитоплазме и ядре.

Установлено, что основным местом действия альдостерона в нефроне являются самые конечные отделы дистального извитого канальца и начальные отделы собирательных трубок. В этих же клетках действуют и спиронолактоны. Приведенные выше данные о механизме клеточного влияния альдостерона касаются только его воздействия на реабсорбцию натрия; вызываемое гормоном усиление секреции калия не опосредовано через генетический аппарат клетки.

Иной механизм внутриклеточного действия характерен для АДГ.

На наружной поверхности базальной плазматической мембраны клеток собирательных трубок локализован рецепторный белок для АДГ. Составным элементом мембранного рецептора является фермент аденилатциклаза, которая при активации рецептора катализирует уже с внутренней стороны мембраны образование из АТФ цАМФ 3',5'-АМФ. Точный механизм всех последующих этапов действия этого вещества в клетке собирательной трубки пока не ясен. Известно, что 3',5'-АМФ активирует перенос макроэргического фосфата с помощью фермента протенинкиназы на серин или треонин протенинфосфатазы. Этот фермент находится с внутренней стороны апикальной мембраны клетки. Эти реакции в конечном счете вызывают увеличение проницаемости канальцевой стенки для воды. 3',5'-АМФ, индуцировавший всю последовательность внутриклеточных реакций, превращается в физиологически неактивный 5'-АМФ с помощью фермента фосфодиэстеразы циклического нуклеотида. Существенно, что ингибитором этого фермента является весьма часто используемое в клинике вещество теофиллин. Подобная последовательность внутриклеточных реакций характерна для действия на клетку нефрона катехоламинов, ряда пептидных гормонов, например ПГ. Различия заключаются в специфике рецептора, находящегося с наружной стороны базальной плазматической мембраны, и ином конечном звене внутриклеточных реакций, инициируемых с помощью 3',5'-АМФ.

Пути реабсорбции воды пока остаются предметом споров. Согласно одной из гипотез, конечным этапом действия 3',5'-АМФ является увеличение проницаемости для воды апикальной плазматической мембраны, и вода, пересекая клетку, по осмотическому градиенту движется в межклеточную жидкость и кровь. По другой гипотезе под влиянием АДГ при участии 3',5'-АМФ происходит секреция гиалуриноидазы. А. Г. Гинецкий (1963) считал, что этот фермент, деполимеризуя гликозаминогликаны межклеточного вещества, увеличивает проницаемость мембраны для воды.

Описанные выше подходы к ряду патологических состояний позволили выявить их существенное значение для понимания патогенеза нефрогенного несахарного диабета, нарушения кон-

центрационной способности почки при ХПН и др. Так, при одной из форм нефрогенного несахарного диабета обнаружено уменьшение секреции гиалуронидазы и образования 3', 5'-АМФ под влиянием АДГ.

### Инкреторная функция почки

В почке образуются и выделяются в кровоток физиологически активные вещества, действующие на другие органы и ткани, а также дающие выраженный местный эффект [Eisenbach G., Brod I., 1978]. К веществам системного и локального действия относятся ренин, эритропоэтин, активная форма витамина D; в ткани почки выделяются также преимущественно локально действующие вещества, влияющие в основном на работу почки — простагландины и брадикинины.

Наиболее хорошо изучено значение ЮГА в осуществлении инкреторной функции почки, что частично обсуждалось выше при описании процесса саморегуляции КФ. ЮГА расположен у входа в клубочек между приносящей и выносящей артериолами клубочка и частью стенки дистального канальца. Его основными элементами являются: 1) гранулярные клетки афферентной артериолы; 2) специализированные клетки дистального канальца — *macula densa*; 3) клетки Гурмагига, контактирующие с обеими указанными группами клеток.

Под влиянием ряда стимулов из гранул, содержащих ренин (более 90% их сосредоточено в клетках стенки афферентной артериолы), происходит секреция этого протеолитического фермента. Секретируемый в кровь артериолы ренин отщепляет от ангиотензиногена, связанного в плазме с фракцией  $\alpha_2$ -глобулина, ангиотензин I. Под действием превращающего фермента от ангиотензина I, состоящего из 10 аминокислот, отщепляются две аминокислоты и образуется сильное вазопressорное вещество октапептид ангиотензин II, вызывающее сокращение афферентной артериолы и тем самым уменьшение скорости КФ. Ангиотензин II влияет на скорость реабсорбции натрия клетками канальцев, на тонус сосудов и служит важнейшим физиологическим регулятором секреции альдостерона клетками коры надпочечника. Ангиотензин II очень быстро инактивируется в крови ангиотенгиназами: срок его жизни измеряется несколькими минутами.

Описано много различных факторов, влияющих на скорость секреции ренина. Кратко охарактеризуем лишь два из них. Один из стимулов — повышение концентрации хлорида натрия в дистальном канальце у *macula densa*; это способствует секреции ренина в ЮГА данного клубочка, в нем снижается фильтрация и предотвращается избыточная потеря хлорида натрия. Удержание этой соли в организме равнозначно сохранению объема внеклеточной жидкости и плазмы крови. По мнению К. Thigau (1974), эта нормальная физиологическая реакция может иметь решающее значение в патогенезе одной из форм ОПН. Когда во многих нефронах отказывает система реабсорбции натрия и хлора, быстрая реакция ЮГА способствует острому прекращению клубочковой фильтрации и тем самым сохранению объема внеклеточной жидкости до восстановления функции почек.

Другим важным стимулом служит раздражение рецепторов растяжения, локализованной в стенке афферентной артериолы. Уменьшение ее кровенаполнения активирует выделение ренина. Гомеостатическое значение обеих реакций очевидно: вызванное секрецией ренина снижение КФ приведет к сохранению циркулирующего объема и предотвратит потерю почкой избыточного

количества солей натрия. Сказанное поясняет важную анатомическую локализацию ЮГА, позволяющую воспринимать изменения в составе канальцевой жидкости в том же самом нефроне в процессе мочеобразования и одновременно участвовать в регуляции КФ и объема циркулирующей жидкости. Следовательно, выделение ренина и образование ангиотензина имеют исключительное значение для циркуляторного гомеостаза — происходит сужение сосудов, приходит в соответствие с потребностями организма гемодинамика почки и под влиянием альдостерона усиливается реабсорбция солей натрия, способствуя сохранению объема внеклеточной жидкости в организме.

В последние годы были получены доказательства новой гормонообразующей функции почки, связанной с регуляцией обмена кальция и по биохимическому механизму напоминающей процессы в коре надпочечника. Установлено, что почки извлекают из крови прогормон 25-гидрокси-витамин D<sub>3</sub>, который образуется в печени и циркулирует в крови в связи с фракцией α-глобулинов. Почки накапливают этот стероид (подобно коре надпочечника, аккумулирующей холестерол) и в митохондриях осуществляют его гидроксигирование и превращение в 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамин D<sub>3</sub>. Последний и служит активным стероидным гормоном, стимулирующим образование кальцийсвязывающего белка, необходимого для всасывания кальция в кишечнике; этот же гормон способствует мобилизации кальция из кости.

В почке образуется гликопротеин эритропоэтин, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге [Черниговский В. Н. и др., 1967; Brenner В., Rector F., 1976]. Предполагают, что местом его образования является ЮГА. Различные факторы (гипоксия, гидронефроз, повреждение сосудов при отторжении трансплантата и др.) стимулируют образование эритропоэтина, но ведущую роль играет гипоксия.

Почка является местом продукции ряда кининов. В ней выделяется пептидаза — калликреин, который отщепляет кинин от кининогена во фракции α<sub>2</sub>-глобулинов. К кининам относится ряд биологически активных пептидов, производных брадикинина. Они разрушаются в ткани и плазме пептидазой, называемой кининазой. Почечные кинины — сильные вазодилататоры, участвующие в регуляции почечного кровотока и выделения натрия.

Все большее внимание привлекают образующиеся в мозговом веществе почки простагландины. Под влиянием простагландинсинтазы арахидиновая кислота превращается в простагландины E<sub>2</sub> и F<sub>2</sub>. Инактивация простагландинов происходит под влиянием 15-гидроксидегидрогеназы, активность которой наиболее высока в коре почки и низка в ее мозговом веществе. Простагландин E<sub>2</sub> в почке увеличивает кровоток и вызывает натрийурез без изменения КФ, по-видимому, вследствие угнетения реабсорбции солей натрия и воды в проксимальном канальце. Локальное действие простагландина E<sub>2</sub> может заключаться и в изменении реакции клеток канальцев на АДГ — реакция на гормон снижается. Угнетение простагландинсинтазы после введения индометацина, наоборот, усиливает реакцию почки на АДГ. Эти данные имеют важное значение, так как говорят о

возможности модуляции, корректировки эффекта гормона под влиянием образующихся в органе физиологически активных веществ, в частности простагландинов.

Почки играют определенную роль в регуляции системы свертывания крови [Ярошевский А. Я., Жаворонкова Е. К., 1972]. В почке синтезируется активатор плазминогена — урокиназа. Фибринолитическая активность крови, взятой из почечной вены, значительно выше таковой в почечной артерии. Нужно отметить участие почек в обмене гепарина и выделении из организма ряда компонентов системы свертывания.

### Метаболическая функция почки

Важной стороной функции почки, которая раньше недооценивалась, является ее участие в гомеостазе белков, углеводов и липидов. Участие почки в метаболизме органических веществ отнюдь не ограничено способностью к реабсорбции этих соединений или экскреции их избытка. В почке образуются новые и разрушаются различные пептидные гормоны, циркулирующие в крови, происходят потребление низкомолекулярных органических веществ (глюкоза, аминокислоты, свободные жирные кислоты и др.) и образование глюкозы (глюконеогенез), процессы превращения аминокислот, например глицина в серин, необходимый для синтеза фосфатидилсерина, участвующего в образовании и обмене плазматических мембран в различных органах [Wesson L., 1969; Brenner B., Rector F., 1976; Guder W., Schmidt U., 1978]. Следует разграничить понятия «метаболизм почки» и «метаболическая функция почки». Метаболизм, обмен веществ в почке, обеспечивает выполнение всех ее функций. В этом разделе не будут обсуждаться вопросы, касающиеся особенностей биохимических процессов почечных клеток. Речь пойдет только о некоторых сторонах деятельности почки, которые обеспечивают одну из ее важнейших гомеостатических функций, связанную с поддержанием стабильного уровня в жидкостях внутренней среды ряда компонентов углеводного, белкового и липидного обмена.

**Участие в обмене белков.** Ранее уже отмечалось, что фильтрующая мембрана клубочка практически непроницаема для альбуминов и глобулинов, но через нее свободно фильтруются низкомолекулярные пептиды. Тем самым в каналы непрерывно поступают гормоны — инсулин, вазопрессин, ПГ, АКТГ, ангиотензин, гастрин и др. Расщепление до аминокислот этих физиологически активных пептидов имеет двоякое функциональное значение — в кровь поступают аминокислоты, используемые для синтетических процессов в различных органах и тканях, и организм непрерывно освобождается от поступивших в кровотоки биологически активных соединений, что улучшает точность регуляторных влияний. Снижение функциональной способности почки к удалению этих веществ приводит к тому, что при почечной

недостаточности может наступить гипергастринемия, появляется избыток в крови ПГ (помимо увеличения его секреции). Вследствие замедления инактивации инсулина в почке у больных диабетом при развитии почечной недостаточности может снижаться потребность в инсулине. Нарушение процесса реабсорбции и расщепления низкомолекулярных белков приводит к появлению канальцевой протеинурии. При НС, наоборот, протеинурия обусловлена увеличением фильтрации белков; низкомолекулярные белки при этом по-прежнему реабсорбируются, а в мочу поступают альбумины и крупномолекулярные белки. Канальцевая реабсорбция отдельных аминокислот, расщепление и реабсорбция полипептидов, всасывание белков путем эндоцитоза — каждый из этих процессов насыщаем, т. е. имеет свою величину  $T_m$ . Это подтверждает представление о различии механизмов всасывания отдельных категорий белков. Существенное значение имеет большая скорость фильтрации в клубочках денатурированных альбуминов по сравнению с нативными. Весьма вероятно, что это служит одним из механизмов элиминации из крови, расщепления клетками канальцев и использования аминокислот тех белков, которые изменились, стали функционально неполноценными. Есть сведения о возможности извлечения некоторых белков и полипептидов клетками нефрона из околоканальцевой жидкости и их последующего катаболизма. К ним относятся, в частности, инсулин и  $\beta_2$ -м-глобулин.

Таким образом, почка играет важную роль в расщеплении низкомолекулярных и измененных (в том числе денатурированных) белков. Это объясняет значение почки в восстановлении фонда аминокислот для клеток органов и тканей, в быстром устранении из крови физиологически активных веществ и сохранении для организма их компонентов.

**Участие в обмене углеводов.** Наряду с фильтрацией и реабсорбцией профильтровавшейся глюкозы почка не только потребляет ее в процессе обмена, но и способна к значительной продукции глюкозы. В обычных условиях скорости этих процессов равны. На утилизацию глюкозы для выработки энергии в почке идет около 13% общего потребления кислорода почкой. Глюконеогенез происходит в коре почки, а наибольшая активность гликолиза характерна для ее мозгового вещества. В процессе обмена в почке глюкоза может окисляться до  $CO_2$  или превращаться в молочную кислоту. Гомеостатическое значение ведущих биохимических путей превращения глюкозы в почке можно показать на примере метаболизма глюкозы при сдвигах КЩС. При хроническом метаболическом алкалозе потребление почкой глюкозы возрастает в несколько раз по сравнению с хроническим метаболическим ацидозом. Существенно, что окисление глюкозы не зависит от КЩС, а увеличение рН способствует сдвигу реакций в направлении образования молочной кислоты.

Почка обладает весьма активной системой образования глюкозы; интенсивность глюконеогенеза при расчете на 1 г массы

почки значительно больше, чем в печени. Метаболическая функция почки, связанная с ее участием в углеводном обмене, проявляется в том, что при длительном голодании почки образуют половину общего количества глюкозы, поступающей в кровь. Превращение кислых предшественников, субстратов в глюкозу, являющуюся нейтральным веществом, одновременно способствует регуляции рН крови. При алкалозе, наоборот, уменьшен глюконеогенез из кислых субстратов. Зависимость скорости и характера глюконеогенеза от величины рН отличает углеводный обмен почки от такового печени.

В почке изменение скорости образования глюкозы сопряжено с изменением активности ряда ферментов, играющих ключевую роль в глюконеогенезе. Среди них в первую очередь следует назвать фосфоенолпируваткарбоксикиназу, пируваткарбоксилазу, глюкозо-6-фосфатазу и др. Особенно важно, что организм способен к локальному изменению активности ферментов при генерализованных реакциях. Так, при ацидозе увеличивается активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы только в коре почки; в печени активность такого же фермента не меняется. В условиях ацидоза в почке возрастает глюконеогенез преимущественно из тех предшественников, которые участвуют в образовании щавелевоуксусной кислоты (оксалацетат). С помощью фосфоенолпируваткарбоксикиназы он превращается в фосфоенолпируват (далее — d-глицеральдегид-3  $PO_4$ , фруктоза-1,6-дифосфат, фруктоза-6  $PO_4$ ); наконец, глюкозо-6  $PO_4$ , из которой с помощью глюкозо-6-фосфатазы освобождается глюкоза. Сущность активации ключевого фермента, обеспечивающего усиление образования глюкозы при ацидозе, — фосфоенолпируваткарбоксикиназы, по-видимому, заключается в том, что при ацидозе происходит превращение мономерных форм этого фермента в активную димерную форму, а также замедляется процесс разрушения фермента.

Важную роль в регуляции скорости глюконеогенеза в почке играют гормоны (ПГ, глюкагон) и медиаторы, увеличивающие образование цАМФ в клетках канальцев. Этот посредник способствует усилению процессов превращения в митохондриях ряда субстратов (глутамин, сукцинат, лактат и др.) в глюкозу. Важное значение в регуляции имеет содержание ионизированного кальция, который участвует в увеличении митохондриального транспорта ряда субстратов, обеспечивающих образование глюкозы.

Превращение различных субстратов в глюкозу, поступающую в общий кровоток и доступную для утилизации в различных органах и тканях, свидетельствует о том, что почке присуща важная функция, связанная с участием в энергетическом балансе организма.

Интенсивная синтетическая активность некоторых клеток почки зависит, в частности, от состояния углеводного обмена. В почке высокая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

свойственна клеткам *macula densa*, проксимального канальца и части петли Генле. Этот фермент играет важнейшую роль в окислении глюкозы по гексозомонофосфатному шунту. Он активизируется при уменьшении содержания натрия в организме, что приводит, в частности, к интенсификации синтеза и секреции ренина.

Почка оказалась основным органом окислительного катаболизма инозитола. В ней инозитол окисляется в ксилулозу и затем через ряд стадий — в глюкозу. В ткани почки синтезируются фосфатидилинозитол — необходимый компонент плазматических мембран, в значительной степени определяющий их проницаемость. Синтез глюкуроновой кислоты важен для образования кислых мукополисахаридов; их много в интерстиции внутреннего мозгового вещества почки, что существенно для процесса осмотического разведения и концентрирования мочи.

**Участие в обмене липидов.** Свободные жирные кислоты извлекаются почкой из крови и их окисление в значительной степени обеспечивает функцию почки. Так как свободные жирные кислоты связаны в плазме с альбумином, то они не фильтруются, а поступают в клетки нефрона со стороны межклеточной жидкости; перенос через мембрану клетки связан со специальным механизмом транспорта. Окисление этих соединений происходит больше в коре почки, чем в ее мозговом веществе.

Помимо участия свободных жирных кислот в энергетическом обмене почки, в ней происходит образование триацилглицеринов. Свободные жирные кислоты быстро включаются в фосфолипиды почки, играющие важную роль в различных транспортных процессах. Роль почки в липидном обмене состоит в том, что в ее ткани свободные жирные кислоты включаются в состав триацилглицеринов и фосфолипидов и в виде этих соединений участвуют в циркуляции.

### Глава 3

## ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Проблема «почки и липиды» представляет определенный клинический интерес, так как многие заболевания почек сопровождаются нарушениями жирового обмена и изменением липидного состава плазмы. Г. Н. Алексеев и А. А. Стороженко (1974) обнаруживали некоторое увеличение содержания в крови общих липидов, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов при остром и хроническом ГН с изолированным мочевым синдромом. При гипертонической форме нефрита липидные сдвиги были более выражены. И. Ф. Кроткова (1977), Г. Кокот и соавт. (1971) наблюдали умеренную гиперлипидемию у больных хроническим нислонефритом. В настоящее время хорошо изучена гипертри-



Таблица 2. Гиперлипидемия у больных с НС различной выраженности ( $M \pm m$ )

Альбумин сыворотки, г/л	Число обследованных	Триглицериды ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Фосфолипиды ммоль/л
Больные				
<25	21	$4,9 \pm 0,55$	$14,8 \pm 1,28$	$5,17 \pm 0,34$
>25	31	$2,95 \pm 0,36$ $P < 0,001$	$10,1 \pm 0,75$ $P < 0,001$	$3,93 \pm 0,23$ $P > 0,05$
Здоровые				
$45,3 \pm 0,68$	26	$0,99 \pm 0,07$	$4,99 \pm 0,19$	$2,55 \pm 0,07$

Примечание. P — достоверность различия при сравнении двух групп обследованных.

глицеридемия при ХПН. Однако наиболее выраженные изменения липидного состава плазмы обнаруживаются при НС. Гиперлипидемия является одним из четырех признаков, характерных для этого симптомокомплекса. На высоте развития НС содержание общих липидов в крови больных может увеличиваться в 9—10 раз, а липурия достигает 8,5 г/сут. В эксперименте на крысах с цитотоксическим НС мы наблюдали увеличение общих липидов плазмы на 14-й день болезни до 53 г/л при норме 3 г/л. Для нефротической гиперлипидемии на высоте развития характерно увеличение концентрации всех основных липидных фракций: триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, однако наиболее повышен уровень триглицеридов (табл. 2). Наши данные совпадают с результатами работ Д. Х. Джумаева (1977), E. Gherrardi и соавт. (1977).

Липопротеидные фракции плазмы при НС впервые исследовали J. Waxter и соавт. (1960). Они фракционировали методом ультрацентрифугирования плазму 44 больных, т. е. фактически впервые типировали нефротическую гиперлипидемию, хотя классификация гиперлипидемий была разработана позднее [Fredrickson D. et al., 1967]. Авторы показали, что у больных с тяжелым НС (альбумин сыворотки в среднем 6 г/л) было резко увеличено содержание в крови липопротеидов (ЛП) очень низкой плотности (хиломикроны и пре- $\beta$ -ЛП), транспортирующих преимущественно триглицериды. Содержание  $\beta$ -ЛП было нормальным или уменьшенным, а  $\alpha$ -ЛП — резко сниженным. Эти изменения соответствуют IV—V типам гиперлипидемий по Фредриксону. При наступлении ремиссии и у больных с НС средней тяжести хиломикроны в крови отсутствовали, содержание пре- $\beta$ -ЛП было не столь выраженным, зато увеличивалась концентрация  $\beta$ -ЛП. Содержание  $\alpha$ -ЛП оставалось сниженным. Гиперлипидемия соответствовала II B или II A типу.

Таким образом, характер гиперлиппротеидемии при развитии НС может меняться. В 1975 г. S. Newmark и соавт. у 96 больных с НС, не получавших глюкокортикоидов или иммунодепрессантов, провели сопоставление типа гиперлиппротеидемии с гистологическим типом поражения почек, установленным методом пункционной биопсии. В соответствии с гистологическим диагнозом, который варьировал от различных форм ГН до диабетической гломерулопатии и амилоидоза, было выделено 9 групп. Авторы не выявили связи между характером липидных нарушений и морфологическими изменениями в почках, но на относительно большом материале определили частоту различных типов гиперлиппротеидемии. Наиболее часто встречались типы IIА и IIБ — у 57 больных, V тип — у 30 больных, еще реже IV и III типы — у 7 и 2 больных соответственно. Оказалось, что у  $\frac{2}{3}$  больных была гиперлиппротеидемия II, IV и III типов, что считается фактором риска в отношении развития атеросклероза.

В последние годы обсуждается вопрос о частоте атеросклероза и его осложнений у больных с НС. В 1969 г. G. Berlyne и Mallick сообщили, что у 4 из 15 наблюдавшихся ими больных с НС продолжительностью в среднем 2,6 года развился инфаркт миокарда. Возраст больных с инфарктом миокарда колебался от 30 до 44 лет, содержание холестерина в плазме составляло 9,62—16,9 ммоль/л. Лишь в 1 случае была выраженная гипертония. На основе этих данных авторы рассуждали, что инфаркт миокарда при нефротическом синдроме развивается в 85 раз чаще, чем в популяции того же возраста. В 1974 г. похожее сообщение сделали J. Alexander и соавт., которые наблюдали 17 больных с НС в возрасте 30—69 лет при средней продолжительности заболевания 6 лет. У 7 из них была выявлена подтвержденная ЭКГ ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Однако существуют другие данные о частоте атеросклеротических осложнений при НС. Так, J. Норрег и соавт. (1970), обследовавшие на протяжении 11 лет 125 взрослых больных с НС, не обнаружили среди них ни одного с коронарной недостаточностью. G. Vosnides (1974) сообщил, что из 228 находившихся под его наблюдением взрослых больных с НС лишь у 2 имелись изменения ЭКГ, характерные для ИБС. N. Gilboa (1976), обследовавший 74 больных с НС, отметил, что у 10 из них имелась ИБС, однако в 7 случаях этот диагноз был поставлен до развития НС. Автор считает, что лишь в 2 случаях развитие ИБС можно связать с нефротической гиперлипидемией. V. Wass и соавт. (1979), проследившие на протяжении 5 лет за судьбой 159 взрослых больных с НС, пришли к заключению, что сердечно-сосудистые заболевания у них развиваются не чаще, чем в популяции. Д. С. Джумаев и соавт. (1976) выявили признаки атеросклероза лишь у одного из 46 больных с НС длительностью от 1 года до 6 лет, хотя гиперлиппротеидемия атерогенных типов (II и IV) была обнаружена у 32 боль-

ных. Авторы предполагают, что при НС имеются факторы, препятствующие реализации атерогенного влияния гиперлипидемии. К ним относят гипопропротеинемию и необычно большой размер перегруженных триглицеридами и холестерином липопротеидов очень низкой плотности, что затрудняет их проникновение в сосудистую стенку.

Клинисты, не наблюдавшие значительной частоты ИБС при НС, считают неоправданным активное воздействие на гиперлипидемию химиотерапевтическими препаратами типа мисклерона из-за опасности возникновения тяжелых осложнений. По данным J. Brigman и соавт. (1972), назначение больным с НС обычных доз мисклерона (2 г/сут) приводило к мышечным болям, слабости, повышению активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в сыворотке. A. Pierides и соавт. (1975) показали, что мисклерон оказывает выраженное катаболическое действие и вызывает значительное увеличение креатинина и мочевины в крови больных с начальными признаками почечной недостаточности, причем при отмене препарата функция почек не всегда возвращается к исходной [Dosta S. et al., 1976].

По-видимому, следует согласиться с мнением N. Gilboa и соавт. (1976), что, пока атерогенность нефротической гиперлипидемии не доказана, необходимо воздержаться от назначения больным с нефрозами антилипидемических препаратов и стремиться к нормализации липидемии, добиваясь ремиссии НС путем патогенетической терапии. В эксперименте на крысах с нефритом Масуги показано [Suzuki Y. et al., 1978], что коррекция гиперлипидемии применением мисклерона и  $\beta$ -ситостерола не смягчает протеинурию и другие проявления НС, т. е. гиперлипидемия не утяжеляет течение процесса в почках.

Механизм развития нефротической гиперлипидемии до конца не раскрыт и представляется сложным. Ее выраженность в ряде случаев бывает настолько велика, а динамика так четко следует за течением патологического процесса в почках, что различные исследователи периодически возвращаются к мысли о непосредственной связи липидных сдвигов с нарушением какой-то специфической функции почек, относящейся к регуляции жирового обмена. Так, W. Frey в 1951 г. писал, что нефротическая гиперлипидемия так же тесно связана с поражением канальцев, как азотемия — с поражением клубочков. Е. М. Тареев (1959) указывает, что «холестеринемия патогенетически связана с поражением самих почек еще теснее, чем протеинурия». Попытка S. Newmark и соавт. (1975), а также других исследователей связать тип гиперлипидемии с характером гистологических изменений в почках в своей основе также содержит предположение о непосредственной роли почечной ткани в нефротической гиперлипидемии. Однако пока это предположение не имеет достаточных доказательств.

Многие исследователи рассматривают нефротическую гиперлипидемию как результат повышенной продукции липопротеи-

дов печени. Этот механизм можно считать доказанным для экспериментального НС [Diamant S., Shafrir E., 1974; Marsh J., Sparks C., 1979]. Его признают важным фактором в генезе нефротической гиперлипидемии у больных [Kleinknecht D. et al., 1972].

Напряженный синтез белков в печени, вероятно, стимулируют гипопротейнемия и гипоальбуминемия, развивающиеся вследствие протейнурии. Одновременно с выработкой белковых компонентов липопротендов в печени происходит активное образование их липидной части.

Определенную роль в генезе нефротической гиперлипидемии может играть недостаточное очищение плазмы от избытка липидов, которое осуществляется группой липолитических ферментов, активируемых гепарином и обозначаемых термином «пост-гепариновая липолитическая активность» (ПГЛА) плазмы. Важнейший из них — липопротеидная липаза, расщепляющая триглицериды хиломикрон и пре- $\beta$ -ЛП. L. Нuman и соавт. (1969), M. Yamada, G. Matsuda (1970) обнаружили снижение ПГЛА плазмы как у взрослых, так и у детей с НС. Уменьшение активности липопротеидной липазы жировой ткани у больных НС отметил V. Person (1973).

В настоящее время как одну из причин пониженной активности липопротеидной липазы обсуждают уменьшение концентрации в плазме в результате потери с мочой  $\alpha$ -ЛП и находящегося в их составе аполипипропротеида — апо-С II, который является основным активатором липопротеидной липазы различного происхождения: из жировой ткани, сердца, плазмы крови [Stargans G., Felts J., 1976].

Снижение клиренса пре- $\beta$ -ЛП и хиломикрон при НС может быть обусловлено также нарушением их структуры, вследствие чего они перестают эффективно расщепляться липопротеидной липазой. Измененные соотношения между белком и липидной долей и между отдельными липидными компонентами в крупнодисперсных липопротеидах отмечены многими исследователями [Gherardi E. et al., 1977; Marsh J., Sparks C., 1979]. Нами [Лейтес С. М., Никифорова Н. В., 1968] было обнаружено снижение расщепления липидов липемической сыворотки крыс с НС почками больных и здоровых животных.

Таким образом, хотя нефротическая гиперлипидемия и относится в большинстве случаев к атерогенным типам, предрасположенность больных с НС к развитию атеросклероза недостаточно подтверждается клиническими наблюдениями. Это требует осторожного назначения больным гиполлипидемических препаратов, особенно таких, как мисклерон.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию липидного обмена у больных с ХПН. Характерная для умеренного состояния гипертриглицеридемия признается существенным фактором риска в отношении развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, частота которых у больных с

ХПН при лечении гемодиализом весьма значительна. Так, E. Lowrie и соавт. (1974), обобщая 10-летний опыт лечения 13 000 больных в Европейских центрах гемодиализа, нашли, что около 50% смертельных исходов за этот период было обусловлено сердечно-сосудистыми нарушениями, из них 20% — инфарктом миокарда и цереброваскулярными катастрофами. В Американских центрах гемодиализа сердечно-сосудистые заболевания послужили причиной смерти больных в 66% случаев [Burton V., Hirshman G., 1979]. Большую тревогу в центрах гемодиализа вызвало сообщение A. Lindner и соавт. (1974) из Сизтловского центра (США). Эти авторы наблюдали 39 больных, лечившихся гемодиализом в течение 1—13 лет. Из 23 смертельных исходов 8 были обусловлены инфарктом миокарда и 3 — инсультом. Тяжелые атеросклеротические изменения сосудов у этих больных, средний возраст которых составил  $37 \pm 9$  лет, были подтверждены патологоанатомическим исследованием. Сосудистые осложнения у больных, леченных гемодиализом, развивались в несколько раз чаще, чем при эссенциальной гипертонии, что, по мнению авторов, вызвано существованием дополнительных факторов риска, в частности липидных нарушений.

Впоследствии появились публикации [Rostand S. et al., 1979; Nicholls A. et al., 1980], ставящие под сомнение вывод A. Lindner и соавт. об ускорении развития атеросклероза при лечении гемодиализом. В них высказывается предположение, что терапия гемодиализом способствует лишь проявлению имевшегося ранее атеросклероза, а не его развитию. Однако значение гиперлипидемии как фактора риска в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных все же нельзя недооценивать. L. Naas и соавт. (1979), проследив за большим контингентом больных (392), леченных гемодиализом, установили, что у больных, умерших от кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, инфаркты кишечника), имелась более высокая триглицеридемия, чем у умерших от других причин или оставшихся в живых. По данным S. Rostand и соавт. (1979), частота ИБС у женщин, лечившихся гемодиализом была в 2 раза выше, чем в популяции. Уровень триглицеридов плазмы у пациенток с ИБС, присоединившейся в период лечения гемодиализом, был выше, чем у других больных, леченных гемодиализом.

Нарушение жирового обмена при ХПН проявляется преимущественно гипертриглицеридемией, которая обнаруживается у больных, леченных как диетой с низким содержанием белка, так и гемодиализом. Ее частота у тех и других, по данным разных исследователей [Ibels L. et al., 1977; Ponticelli C. et al., 1978; Frank W. et al., 1978], колеблется в широких пределах (от 40 до 70% случаев), что, по-видимому, связано с разным возрастным составом больных, выраженностью ХПН, диетой, составом диализирующего раствора.

Таблица 3. Липидные фракции сыворотки крови у больных с ХПН, леченных консервативно и гемодиализом ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Триглицериды, ммоль/л	Гипертриглицеридемия, %	Общий холестерин, ммоль/л	$\beta$ - и пре- $\beta$ -ЛП, г/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л
I	$1,42 \pm 0,09$	45	$5,3 \pm 0,39$	$5,54 \pm 0,29$	$0,87 \pm 0,04$
II	$1,44 \pm 0,01$	39	$4,63 \pm 0,13$	$4,99 \pm 0,15$	$0,71 \pm 0,03$
III	$1,89 \pm 0,08$	80	$4,65 \pm 0,23$	$6,52 \pm 0,27$	$0,89 \pm 0,03$
Здоровые	$0,93 \pm 0,05$	—	$5,2 \pm 0,16$	$3,87 \pm 0,15$	$0,80 \pm 0,03$

Данные наших исследований липидного состава сыворотки крови у 44 больных с ХПН и КФ менее 10 мл/мин, леченных консервативно (I группа), у 40 больных, леченных гемодиализом с использованием безглюкозного диализирующего раствора (II группа), и у 20 больных, находившихся на гемодиализе с содержащим глюкозу раствором (III группа), приведены в табл. 3. Средний возраст больных составил соответственно  $37,2 \pm 1,7$ ;  $36,9 \pm 0,8$  и  $38,2 \pm 1,9$  года. В анамнезе не было НС болезней обмена веществ, а в период обследования — инфекционных осложнений. Липидные показатели были сопоставлены с таковыми у 45 здоровых лиц того же возраста. Как видно из табл. 3, у больных первых двух групп обнаруживалась гипертриглицеридемия одинаковой степени выраженности и приблизительно с одной и той же частотой (в 45 и 39% случаев). При использовании для гемодиализа раствора, содержавшего глюкозу (2 г/л) и частота гипертриглицеридемии значительно возрастала (до 80% случаев). Эти данные иллюстрируют положение о том, что гипертриглицеридемия является метаболическим нарушением при уремии как таковой, а дополнительное поступление глюкозы в организм усугубляет гипертриглицеридемию. Концентрация холестерина и свободных жирных кислот в сыворотке больных с ХПН не отличалась от нормального уровня. Повышение суммарной концентрации  $\beta$ - и пре- $\beta$ -ЛП было обусловлено преимущественным увеличением пре- $\beta$ -ЛП, установленным при разделении липопротеидов методом электрофореза в полиакриламидном геле [Никифорова Н. В. и др., 1975]. При этом исследовании было обнаружено также снижение в сыворотке фракции  $\alpha$ -ЛП. Выявленные изменения липидного состава сыворотки у больных с ХПН (гипертриглицеридемия, повышение уровня пре- $\beta$ -ЛП и снижение  $\alpha$ -ЛП при нормальном уровне холестерина) соответствуют IV типу гиперлипидемий, который признается атерогенным.

В настоящее время в результате обширных эпидемиологических исследований [Castelli W. et al., 1977] установлено, что

снижение содержания холестерина  $\alpha$ -ЛП в плазме является фактором риска в отношении развития атеросклероза. Физиологическая роль  $\alpha$ -ЛП, согласно гипотезе G. Glomset (1968), состоит в очищении сосудистой стенки и периферических тканей от избытка холестерина. Предполагают, что  $\alpha$ -ЛП, имея малый размер молекулы, легко проникают в стенку сосудов, захватывают свободный холестерин и транспортируют его в печень, где он подвергается катаболизму. Снижение содержания холестерина  $\alpha$ -ЛП сопровождается его задержкой в тканях и сосудистой стенке.

Нами [Тананаева И. К. и др. 1979] выявлено отчетливое снижение концентрации холестерина  $\alpha$ -ЛП и увеличение концентрации холестерина пре- $\beta$ -ЛП в сыворотке крови больных с ХПН при лечении гемодиализом. Т. Упоки (1978) нашел, что содержание холестерина  $\alpha$ -ЛП в плазме больных с ХПН, находившихся на гемодиализе, было ниже по сравнению с его концентрацией не только у здоровых, но и у больных с первичной гиперлипотеидемией IА, IБ и IV типов.

Таким образом, выявленный характер гиперлипидемии у больных, находящихся на лечении гемодиализом (IV тип, снижение холестерина  $\alpha$ -ЛП и повышение холестерина атерогенных пре- $\beta$ -ЛП), совпадает с липидными сдвигами у лиц, страдающих ИБС [Castelli W. et al., 1977], и обосновывает возможность ускоренного развития атеросклеротических изменений.

В патогенезе уремической гипертриглицеридемии основное значение придают нарушениям в процессе удаления триглицеридов из тока крови. ПГЛА плазмы оказалась значительно сниженной у больных с ХПН, леченных как консервативно, так и гемодиализом [Никифорова Н. В. и др., 1975; McCosh E. et al., 1975]. Снижение ПГЛА плазмы может быть обусловлено уменьшением концентрации  $\alpha$ -ЛП и главным образом их апопротеида — апо-С-II, активатора липопротеидной липазы, а также появлением в крови больных ингибитора липопротеидной липазы, не устраняемого гемодиализом [Murase T. et al., 1975; Raporport J. et al., 1978].

Что касается синтеза триглицеридов печенью, то, по последним данным, при ХПН обнаруживается не увеличение, а скорее снижение скорости их образования как у больных [Sanfelippo M. et al., 1978], так и при экспериментальной ХПН [Bagdade J. et al., 1978]. Возможно, что у больных с ХПН и гиперинсулинемией синтез триглицеридов идет более активно, чем у больных с нормоинсулинемией, хотя и не выходит за пределы нормы.

В качестве мер терапевтического воздействия на уремическую гипертриглицеридемию рекомендуется назначение больным с ХПН диеты с ограничением легко усвояемых углеводов. Снижение доли углеводов в общей энергетической ценности диеты с 50 до 35% и увеличение доли жира с 40 до 55% за счет ненасыщенных жирных кислот уже через 11 дней приводило

достоверному уменьшению концентрации триглицеридов в плазме в среднем на 1,1 моль/л в группе больных, леченных консервативно, и на 0,55 ммоль/л при лечении гемодиализом [Sapfelippo M. et al., 1978]. По данным указанных авторов, это происходило вследствие торможения синтеза триглицеридов, хотя его исходная скорость не была повышена. При малой эффективности диетотерапии E. Friedman и соавт. (1978) предлагают назначать больным с ХПН внутрь сочетание двух сорбентов: активированного угля и окисленного кукурузного крахмала. Применение этих препаратов по 35 г/сут 4 раза в неделю на протяжении 4 нед приводило к заметному снижению концентрации триглицеридов (на 60—76%) и холестерина (на 23—43%) в плазме. Предполагают, что сорбенты связывают в кишечнике желчные кислоты и липиды, а также азотистые шлаки.

Применение мисклерона у больных с ХПН при консервативном лечении противопоказано из-за гиперкатаболического действия и отрицательного влияния препарата на функцию почек [Dosa S. et al., 1976]. Более безопасно использование мисклерона у больных, находящихся на лечении гемодиализом.

A. Goldberg и соавт. (1977) определили, что время полувыведения мисклерона у больных с терминальной уремией почти в 10 раз больше, чем у здоровых. D. Herrard и соавт. (1980) предложили начинать лечение препаратом в дозе 500 мг 3 раза в неделю после процедуры гемодиализа. Если концентрация триглицеридов в плазме не снижалась и не происходило повышения активности сывороточной креатинфосфокиназы, то дозу мисклерона увеличивали до 2 г в неделю. Если же активность фермента возрастала, то дозу уменьшали до 1 г в неделю. Применение препарата по этой схеме в течение 5—30 мес у 21 больного, находившегося на лечении гемодиализом, привело к достоверному снижению концентрации триглицеридов в плазме в 1,6 раза. Содержание холестерина уменьшилось незначительно. Сходные результаты были получены С. Ponticelli и соавт. (1978), назначавшими мисклерон по близкой схеме. Однако эти авторы отмечали двукратное увеличение активности креатинфосфокиназы, что свидетельствовало о токсическом действии препарата на мышечную ткань.

По-видимому, применение мисклерона у больных, находящихся на лечении гемодиализом, оправдано в тех случаях, когда гиперлипидемия значительна и сочетается с другими факторами риска в отношении развития атеросклероза (гипертония, гиперпаратиреоз) и плохо корригируется диетой.

Помимо рассмотренных нефротической и уремической гиперлипопротеидемий, интенсивно изучается гиперлипопротеидемия у больных с почечным трансплантатом. По данным L. Ibels и соавт. (1978), С. Ponticelli и соавт. (1978), располагавших большим числом наблюдений (101—175 человек), гиперлипидемия встречается у 59—70% больных с удовлетворительной функцией трансплантата (креатинин крови в среднем  $0,15 \pm 0,06$  ммоль/л),



максимальна в первый год после пересадки почки, а затем постепенно сглаживается [Evans D., Ghosh P., 1979].

Посттрансплантационная гиперлипидемия в отличие от уремической характеризуется увеличением содержания в сыворотке как триглицеридов, так и холестерина, хотя уровень триглицеридов повышен больше (в среднем в 2—2½ раза по сравнению с нормой), чем концентрация холестерина (на 30—50%). В большинстве случаев гиперлипидемия относится ко IIВ или IV типу, реже — ко IIA типу. В ее генезе важное значение отводится кортикостероидной терапии, которая наиболее интенсивна в первый год после трансплантации.

Гиперлипидемия при кортикостероидной терапии наблюдается также у больных ревматизмом, бронхиальной астмой, системной красной волчанкой (СКВ) и др., что, как считают, вызвано усилением под влиянием стероидных гормонов мобилизации жира из депо и ускорением синтеза в печени триглицеридов, холестерина и транспортирующих их пре-β- и β-ЛП (J. Bagdade).

В патогенезе посттрансплантационной гиперлипидемии существенное значение имеет функция трансплантата, так как с ее ухудшением начинают действовать факторы, ответственные за уремическую гипертриглицеридемию. По данным L. Ibels и соавт. (1976), нарушение азотовыделительной функции трансплантата (креатинин плазмы 0,16—0,23 ммоль/л) приводило к заметному снижению ПГЛА плазмы, которая была мало изменена у больных с хорошей функцией трансплантата. Посттрансплантационная гиперлипидемия, по мнению большинства исследователей, нуждается в коррекции, поскольку она, как и уремическая, считается фактором риска в отношении развития атеросклероза, в том числе и сосудов трансплантата. L. Ibels и соавт. (1977) у больных с почечным трансплантатом отметили большую частоту сосудистых осложнений, чем у больных с ХПН при лечении гемодиализом. Авторы связывают это с наличием дополнительных факторов, предрасполагающих к атеросклерозу при трансплантации: стероидная гипергликемия, тучность, гиперкальциемия и развитие третичного гиперпаратиреоза, смешанный характер гиперлипидемии.

В терапии липидных нарушений, возникающих после трансплантации, основное место отводится диете с ограничением углеводов. С. Ponticelli и соавт. (1978) в течение 6—36 мес применяли диету с низкой энергетической ценностью (1700 ккал/сут) и ограничением углеводов у 30 больных с почечным трансплантатом и гиперлипидемией и наблюдали нормализацию уровня триглицеридов и холестерина плазмы. Лечение гиполипидемическими препаратами не практикуется.

Таким образом, выраженные изменения жирового обмена встречаются при трех формах почечной патологии: НС, ХПН и у больных с пересаженной почкой. Если в первых двух случаях липидные нарушения расцениваются как проявления собственно патологического процесса, то посттрансплантационная гиперлипидемия в значительной мере обусловлена кортикостеро-

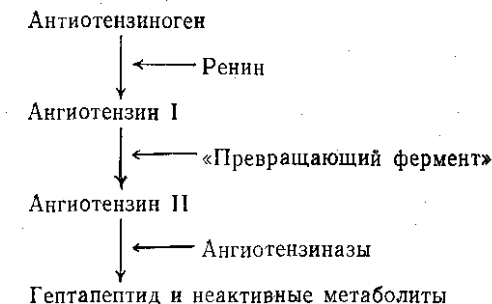
идной терапией. Патогенез уремической и особенно нефротической гиперлипидемии полностью не раскрыт. Не исключено, что нефротическая гиперлипидемия носит компенсаторный, защитный характер; уменьшение ее выраженности в эксперименте путем применения гиполлипидемических препаратов не ведет к снижению протеинурии и не влияет благоприятно на течение процесса в почках. В связи с этим мероприятия по коррекции липидных нарушений у нефрологических больных должны проводиться с большой осторожностью. Следует предпочесть диетотерапию и малотоксичные препараты типа сорбентов.

## Глава 4

# РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

## СИСТЕМА РЕНИН—АНГИОТЕНЗИН

Из гормональных систем почки наиболее изучена ренин-ангиотензинная. Основные ее компоненты представлены в следующей схеме.



Протеолитический фермент ренин был впервые выделен из водно-солевых экстрактов почек кроликов в 1898 г., а в 1939 г. N. Goormaghtigh высказал предположение, что ренин является продуктом деятельности эпителиоидных клеток ЮГА почки.

Самое активное место секреции ренина — ЮГА кортикальных нефронов; более 90% ренина продуцируется в области афферентной артериолы. ЮГА юкстамедуллярных нефронов в нормальных условиях ренин практически не продуцирует. Секреция ренина или рениноподобного вещества в минимальных количествах осуществляется и в других органах — матке, плаценте, головном мозге, надпочечниках, стенках артерий и вен, особенно мезентериальных сосудов.

В ЮГА ренин сохраняется в гранулах, представляющих собой специализированные формы лизосом, в виде ренина, связанного с белком, «большого ренина», проренина [Boyd G., 1974; de Senarclens C. et al., 1977]. При воздействии факторов, стимулирующих секрецию ренина, он из лизосомальных гранул переходит в циркулирующую кровь.

Активность ренина плазмы (АРП) является объективным показателем состояния ренин-ангиотензинной системы. У здо-

ровых лиц, получающих обычное питание, АРП составляет 0,2—2,7 нг/(мл·ч) в базальных условиях и 1,5—5,6 нг/(мл·ч) в условиях обычной физической подвижности [Naber E. et al., 1969]. На АРП значительно влияют циркулирующие в крови стимуляторы и ингибиторы ренина.

**Ренин-субстрат (ангиотензиноген)** представляет собой гликопротеин, синтезируемый печенью и выявляемый в глобулиновой фракции плазмы и лимфы.

**Ангиотензин I** служит промежуточным звеном на пути образования ангиотензина II и сам по себе является очень слабым вазоконстриктором. В то же время физиологическая роль ангиотензина I велика: это один из основных регуляторов внутрипочечного кровотока, активирующий выделение альдостерона корой надпочечников.

Превращение ангиотензина I в ангиотензин II осуществляется под влиянием **кининазы II** («превращающий фермент»), одновременно являющейся ферментом, разлагающим брадикинин. Наиболее активно и быстро ангиотензин I превращается в ангиотензин II в тканях. Наибольшей ферментативной активностью обладают легкие, в меньшей степени — почки.

**Ангиотензин II** обладает выраженной биологической активностью. Самый мощный из известных вазопрессоров, он одновременно активирует симпатическую нервную систему и стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников [Naber E., 1979]. Период полураспада ангиотензина II составляет несколько минут. Распад ангиотензина II происходит под влиянием ферментов — ангиотенгиназ. В крови этот процесс протекает относительно медленно, а в тканях, особенно в почках, — очень быстро [Semple P. et al., 1979]. Катаболизм ангиотензина II в почках снижается при ограничении поступления натрия и увеличивается при нагрузках им [Chonko A. et al., 1975].

**Ангиотензин III (гептапептид-СООН)** является одним из метаболитов ангиотензина II. Гептапептид не обладает вазоконстрикторными свойствами, однако наряду с ангиотензином I и II служит активным стимулятором биосинтеза альдостерона. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что ангиотензин II и гептапептид в равной степени стимулируют продукцию альдостерона корой надпочечников [Davis J., Freeman R., 1977].

Секреция ренина зависит от множества факторов, из них ведущие — уровень перфузионного давления, концентрация хлора и натрия в области *macula densa* и концентрация в крови адренергических веществ. Изменение секреции ренина в зависимости от перечисленных факторов положено в основу гипотез регуляции ренина. Из них наиболее признанны следующие.

1. Барорецепторная гипотеза, придающая основное значение рецепторам растяжения, локализованным в дистальной части афферентной артериолы почки.

2. Теория «темного пятна» (*macula densa*), согласно которой стимулом для секреции ренина служит изменение концентрации ионов хлора в этой области [Thurgau K. et al., 1967, 1972; Kotchen T. et al., 1978].

3. Адренергическая гипотеза, связывающая повышенную секрецию ренина со стимуляцией  $\beta$ -адренергических рецепторов.

Наряду с приведенными выше теориями в последние годы внимание ученых привлекает гипотеза [Pearl W., 1977], отводящая кардинальную роль в регуляции секреции ренина прохождению ионизированного кальция через юкстагломерулярные клетки. Секреция ренина может быстро меняться в патологических условиях и при медикаментозных воздействиях.

## Роль системы ренин-ангиотензин в физиологии почек

Среди компонентов ренин-ангиотензинной системы наибольшей биологической активностью обладает ангиотензин II. Для уточнения его физиологической роли используют два различных по структуре и по механизму действия ингибитора: конкурентный антагонист ангиотензина II саралазин и ингибиторы превращающего фермента тепротид (SQ-20881) и каптоприл (SQ-14225). В физиологических условиях ангиотензин II не оказывает значительного влияния на почечный кровоток, не изменяет сопротивляемости почечных сосудов и играет незначительную роль в поддержании системного артериального давления. Однако в условиях активированной ренин-ангиотензинной системы эндогенный ангиотензин вызывает резкое падение почечного кровотока, особенно его корковой части, выраженную констрикцию почечных сосудов, угнетение клубочковой фильтрации, возрастание фильтрационной фракции и даже появление протенурии, которую связывают с увеличением проницаемости базальной мембраны капилляров клубочков. Предполагают, что локально образованный ангиотензин II участвует в механизме авторегуляции почечного кровотока и КФ.

Помимо влияния на почечную гемодинамику, доказано действие ангиотензина и ренина на функцию канальцев почек. У здорового человека как эндогенный, так и экзогенный ангиотензин вызывает снижение диуреза, экскреции натрия, хлоридов, калия и осмотически свободной воды.

**Альдостерон** — стероидный гормон, продуцируемый клубочковой зоной коры надпочечников. Секреция его контролируется активностью ренин-ангиотензинной системы, концентрацией ионов калия и натрия и уровнем АКТГ.

Альдостерон является одним из основных регуляторов экскреции электролитов: он увеличивает реабсорбцию натрия и хлора из просвета канальцев и одновременно усиливает секрецию в них ионов калия.

Альдостерон ответствен за секрецию 60—90% общего количества калия, выделяемого с мочой. В клинической практике при гипоальдостеронизме нередко выявляются гиперкалиемия и гипонатриемия, в то время как гиперальдостеронизм в большинстве случаев сопровождается резким снижением концентрации калия в крови.

Доказано влияние минералокортикоидов и на экскрецию иона водорода. При недостатке или избытке альдостерона у больных выявляются нарушения КЩС; при избытке альдостерона, как правило, регистрируется метаболический алкалоз, гипоальдостеронизм сопровождается метаболическим ацидозом.

Альдостерон участвует и в регуляции разведения и концентрирования мочи.

Взаимосвязь ренин-ангиотензинной системы почек и альдостероновой системы коры надпочечников в физиологии почек настолько тесная, что их участие в патогенезе того или иного патологического состояния рассматривается с позиций общей, единой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

## Гипертонический синдром, связанный с первичной гиперпродукцией ренина и альдостерона

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система функционирует как гомеостатический регулятор состава электролитов организма, объема жидкости и артериального давления. Повышенная активность системы может рассматриваться как один из патогенетических факторов гипертонического синдрома.

В нефрологической практике гиперренинемия как основная причина гипертонического синдрома выявляется у больных с ренинсекретирующей опухолью почки (в 100%), у больных со стенозом почечной артерии (в 60—90%), при хроническом ГН (в 20%).

### Ренинсекретирующая опухоль почки

При этом заболевании генез гипертонического синдрома прямо связан с первичной гиперпродукцией ренина.

Первое описание этого заболевания принадлежит Р. Robertson и соавт. (1967) у молодого мужчины была клиническая картина тяжелой гипертонии, не поддающейся гипотензивной терапии. При операции была удалена гемангиоэпителиома почки, содержащая много рениноподобного фермента. На основании данных гистологического исследования опухоли авторы пришли к заключению, что причиной гипертонии явилась избыточная продукция ренина опухолью. После операции артериальное давление нормализовалось.

К 1978 г. в мировой литературе описано 11 наблюдений ренинсекретирующей сосудистой опухоли почки — гемангиоэпителиомы [Connog G. et al., 1978], подтвержденной морфологически.

По данным литературы [Bonin J. et al., 1972; Orjaviko S. et al., 1975; Connog G. et al., 1978], у больных с ренинсекретирующей опухолью длительность заболевания составляла от 5 мес до 15 лет; клиническая картина во всех случаях характеризовалась высокой гипертонией (артериальное давление в пределах 160/120—260/150 мм рт. ст.) и гипокалиемией (от умеренной до выраженной). У всех больных активность ренина плазмы превышала нормальные значения в 4—34 раза, продукция и экскреция с мочой альдостерона были умеренно повышены. После удаления опухоли у всех больных показатели системного давления быстро нормализовались, снижались активность ренина и концентрация альдостерона в плазме, полностью корригировались электролитные нарушения. Из удаленной опухоли экстрагировали много ренина, при гистологическом исследовании ткани опухоли выявляли ренинсекретирующие клетки.

Таким образом, у больных с высокой гипертонией, электролитными нарушениями при выявлении большой активности ренина в плазме и высокой продукции альдостерона следует заподозрить ренинсекретирующую опухоль. Это редкая патология, ее диагностика трудна, кроме того, необходимо исключить неспецифическую стимуляцию высвобождения ренина ЮГА, которая возможна вследствие либо ишемии органа, либо увеличенного интерстициального давления, создаваемого растущей опухолью, исходящей не из ЮГА.

При реноваскулярной гипертонии гиперпродукция ренина развивается вторично в результате снижения магистрального

кровотока в почечной артерии и ишемического повреждения органа. Связь гипертонии с гиперпродукцией ренина ЮГА подтверждается морфологическими исследованиями, выявившими гиперплазию и гипергранулированность ЮГА почки, успешным применением блокаторов ангиотензина II при консервативной терапии, а также снижением АРП и нормализацией артериального давления после хирургического вмешательства. Однако в 30—40% случаев суммарная активность ренина в периферических венах находится в пределах нормы.

Одновременно с высокой секрецией ренина ЮГА почки у больных со стенозом почечной артерии выявляется гиперпродукция альдостерона корой надпочечников, приводящая последовательно к гипокалиемии и нередко гипонатриемии. При повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы артериальное давление обычно очень высокое и гипертония носит злокачественный характер. В ряде случаев вторичный гиперальдостеронизм сохраняется и поддерживает высокую гипертонию, несмотря на медленное снижение активности ренина в плазме в результате приема лекарственных препаратов.

Таким образом, генез гипертонического синдрома при первичной гиперрениемии представляется следующим. Увеличенная секреция ренина ЮГА почки приводит к повышению концентрации в крови ангиотензина II, мощного вазоконстриктора, и гиперпродукции альдостерона корой надпочечников. Альдостерон оказывает свое гипертензивное действие путем увеличения объема крови и влияния на минеральный обмен, способствуя перераспределению электролитов в организме и накоплению натрия в стенках артериол, что повышает их реактивность и чувствительность к прессорным воздействиям [Ратнер Н. А., 1974; Laragh J., 1977].

### Синдром Конна

Частой причиной гипертонического синдрома наряду с первичной гиперрениемией бывает повышенная секреция альдостерона корой надпочечников—первичный гиперальдостеронизм, или синдром Конна. Первичный гиперальдостеронизм наблюдается при доброкачественной альдостеронсекретирующей аденоме коры надпочечников, значительно реже он вызывается карциномой коры надпочечников, мелкоузловой гиперплазией или гипертрофией клубочковой зоны надпочечников.

Секреция и экскреция с мочой альдостерона, а часто и других гормонов надпочечников значительно превышает нормальные значения; при этом концентрация ренина и ангиотензина II, как правило, низкая, нередко она равна нулю. Вследствие гиперпродукции альдостерона общий обменоспособный натрий, общий объем воды, объем плазмы и объем экстрацеллюлярной жидкости в организме значительно повышены, в то время как общий обменоспособный калий и концентрация калия в плазме резко снижены.

Клинические проявления заболевания обусловлены этими нарушениями минерального обмена и связаны с гипертонией, нервно-мышечными (мышечная слабость, парестезии, судороги, тетания мышц) и почечными (полиурия, никтурия, гипостенурия, мочевого синдром) симптомами.

Гипертонический синдром — наиболее частый и постоянный при первичном альдостеронизме; он обусловлен перераспределением электролитов в тканях (замена внутриклеточного калия натрием) и повышением объема плазмы и экстрацеллюлярной жидкости. Нервно-мышечный и почечные симптомы в основе имеют гипокалиемию, приводящую к нарушениям внутриклеточного ионного равновесия и развитию гипокалиемической нефропатии с внеклеточным алкалозом и внутриклеточным ацидозом.

Хирургическая (удаление опухоли) или терапевтическая (введение антагонистов альдостерона — спиронолактонов) коррекция продукции альдостерона сопровождается уменьшением обменнспособного натрия, увеличением активности ренина плазмы, образования ангиотензина II и снижением гипертонии. Однако у некоторых больных высокое артериальное давление сохраняется, несмотря на лечение.

### Синдром Барттера

В 1962 г. F. Bartter и соавт. описали синдром, характеризующийся высокой активностью ренина плазмы, гиперплазией и гипертрофией юкстамедуллярных клеток, гиперальдостеронизмом, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, нормальным артериальным давлением и отсутствием периферических отеков. В мировой литературе к 1977 г. приведено описание 80 случаев «синдрома Барттера» [Bartter F. et al., 1977].

Клиническая картина при синдроме Барттера во многом аналогична проявлениям при синдроме Конна. Больные жалуются в основном на выраженную мышечную слабость с частыми судорогами и тетанией. Почечный синдром проявляется полиурией с нарушением концентрационной способности почек, выделением мочи с высоким содержанием хлора. Однако в противоположность синдрому Конна у больных с синдромом Барттера никогда не выявляется гипертония. Несмотря на высокую активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, артериальное давление у больных с синдромом Барттера всегда сохраняется нормальным, не возрастает в ответ на увеличение объема экстрацеллюлярной жидкости и устойчиво к прессорному действию экзогенного ангиотензина.

Клиницисты выдвинули ряд гипотез патогенеза данного заболевания. Сначала предполагалось, что первичную роль играет сниженная чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к ангиотензину [Solomon R., Brown R., 1975; Norby L. et al., 1976], обсуждалась патогенетическая роль нарушенной реабсорбции натрия как в проксимальной, так и в дистальной части нефрона с последующим уменьшением объема экстрацеллюлярной жидкости и развитием вторичной гиперренинемии, гиперальдостеронизма и гипокалиемии. Однако

терапевтические мероприятия — лечение спиронолактонами и аминоглютемином, угнетающими продукцию альдостерона, пропранололом, уменьшающим секрецию ренина, нормализация объема экстрацеллюлярной жидкости — не корригировали основных нарушений, свойственных синдрому Барттера, и тем самым не подтверждали первичной роли указанных факторов в генезе заболевания.

В последние годы появились сообщения, указывающие на то, что при синдроме Барттера наряду с выраженной гипертрофией и гиперплазией ЮГА выявляется отчетливая гиперплазия интерстициальных клеток медуллярного слоя почки, продуцирующих простагландины [Verberckmoes R. et al., 1976; Donker A. et al., 1977]. Увеличенная концентрация простагландинов в почечных венах и в моче, отражающая повышенный синтез простагландинов в почке, снижение продукции простагландинов под влиянием специфических ингибиторов их синтеза с последующей нормализацией электролитных нарушений и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, привели к предположению, что гиперренинемия при синдроме Барттера является вторичной по отношению к увеличенной продукции простагландинов [Gill J. et al., 1976; Donker A. et al., 1977].

В настоящее время существуют две точки зрения на механизм активирования почечных простагландинов при синдроме Барттера. P. Halushka и соавт. (1977) связывают гиперпродукцию почечных простагландинов с высокой активностью калликреин-кининовой системы почек — сильного стимулятора синтеза почечных простагландинов [McGiff J. et al., 1975]. Авторы основываются на данных о том, что у больных с синдромом Барттера экскреция калликрейна и простагландин-Е-подобного вещества в моче более чем в 10 раз превышает нормальные значения, а также на тесной корреляционной зависимости калликрейна, простагландин-Е-подобного вещества в моче до и после лечения индометацином. J. Gill и F. Bartter (1978) предполагают, что источником высокой активности системы почечных простагландинов является первичная гипокалиемия, которая развивается вследствие нарушенной реабсорбции хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле.

Однако вне зависимости от первоначальной причины гиперпродукция почечных простагландинов является кардинальным моментом в патогенезе синдрома Барттера и во многом объясняет его клинические проявления. Гиперпродукция почечных простагландинов стимулирует высвобождение ренина ЮГА почки, вызывает увеличение концентрации ангиотензина II, возрастание уровня плазменного альдостерона и развитие гипокалиемии. Продукцией в организме мощных вазодилаторов — простагландинов, брадикинина и каллидина — объясняется устойчивость артериол к прессорному действию эндогенного и экзогенного ангиотензина II и норадреналина [Bartter F., 1977; Halushka P., 1977]. Гиперпродукцией почечных простагландинов можно объяснить и нередко выявляемые при синдроме Барттера гипонатриемия, гипокальциемия и гипофосфатемия. Однако генез гипокалиемии при этой патологии более сложен и, по-видимому, обусловлен несколькими факторами: первичным нарушением реабсорбции хлоридов в восходящем отделе петли Генле, изменением реабсорбции калия в дистальном канальце из-за снижения активности аденилциклазы и Na-K-АТФ-азы, а также гиперальдостеронизмом [Donker A. et al., 1977].

Соответственно патогенезу синдрома Барттера современные патогенетические лечебные мероприятия направлены на подавление увеличенного синтеза простагландинов. С этой целью с успехом применяется специфический ингибитор синтеза простагландинов — индометацин.

В наблюдениях А. Donker и соавт. (1977) индометацин применяли для лечения 3 больных с подтвержденным гистологическими исследованиями синдромом Барттера. В течение 2 нед приема индометацина у всех обследованных нормализовались биохимические показатели: исчез гипокалиемический алкалоз,



активность ренина плазмы и продукция альдостерона соответствовали нормальным значениям, увеличилась реабсорбция в проксимальном канальце натрия, кальция и фосфатов.

### Синдром гипоренимического гипоальдостеронизма

Синдром гипоренимического гипоальдостеронизма описан J. Hudson и соавт. в 1957 г. Наблюдая пожилого мужчину с начальной почечной недостаточностью, авторы выявили селективную недостаточность продукции альдостерона при сохранной секреции других минералокортикоидов. Гипоальдостеронизм привел к развитию у больного выраженной, не соответствующей тяжести почечной недостаточности гиперкалиемии, клинически проявившейся нарушениями в проводящей системе сердца.

Описания этого синдрома немногочисленны, его причины различны. В детском возрасте дефицит альдостерона, как правило, связан с наследственной патологией — врожденной гиперплазией надпочечников, сочетающейся с низкой продукцией альдостерона, либо с недостаточностью ферментов 18-гидроксилазы или 18-гидроксидегидрогеназы, участвующих в биосинтезе альдостерона. У пожилых людей селективный гипоальдостеронизм может быть обусловлен снижением секреторной активности надпочечников. Одной из причин развития данного синдрома является первичное нарушение ренин-ангиотензинной системы, участвующей в регуляции продукции альдостерона корой надпочечников. Развитие селективного гипоальдостеронизма вследствие низкой секреции ренина ЮГА описали G. Perez и соавт. (1972), J. Brown (1973), P. Weidmann и соавт. (1973) и др. Как причина снижения активности ренина плазмы в приведенных наблюдениях обсуждались морфологические или функциональные повреждения ЮГА у больных нефропатиями, метаболические нарушения, гиперкалиемия, гипергидратация, «физиологическая» ингибция ренина, связанная с гипертонией, терминальная почечная недостаточность, леченная гемодиализом и состояние после бинестректоми.

Описаны единичные случаи развития этого синдрома под влиянием лекарственных препаратов.

Детально обследуя функцию почек, электролитный баланс и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у 51 больного хроническим ГН в ответ на назначение индометацина — нестероидного противовоспалительного препарата, являющегося специфическим ингибитором синтеза простагландинов, мы закономерно наблюдали статистически достоверное снижение АРП, концентрации альдостерона в плазме и экскреции альдостерона с мочой. У 4 больных секреция альдостерона под влиянием индометацина снизилась настолько сильно, что развилась клиническая картина синдрома гипоренимического гипоальдостеронизма с гиперкалиемией [Кутырина И. М. и др. 1980].

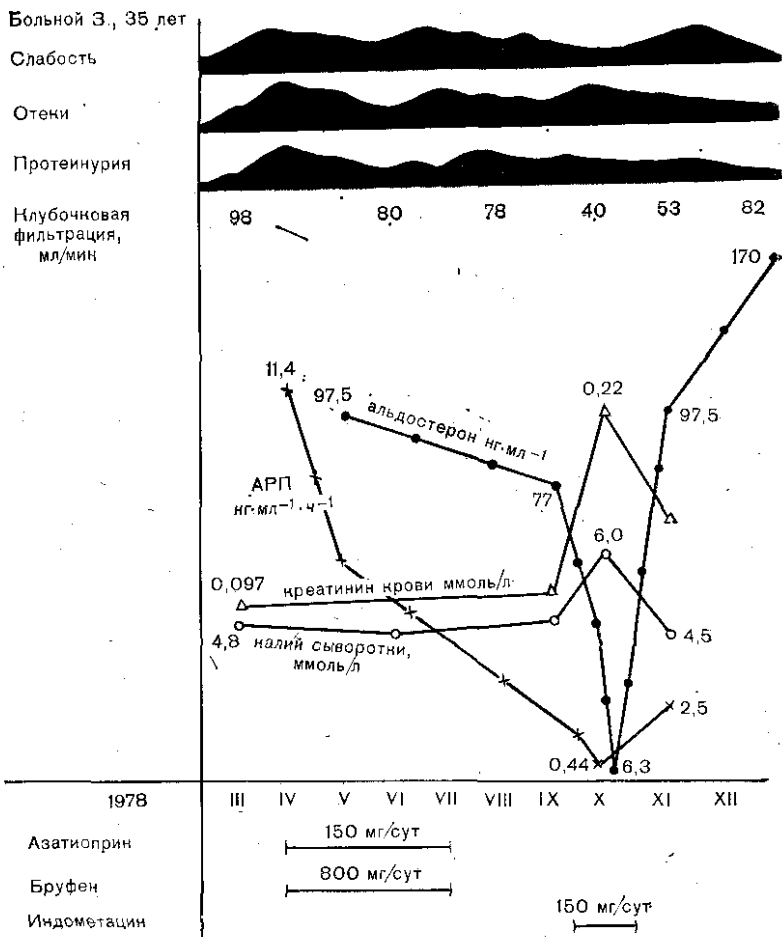


Рис. 29. Динамика клинических проявлений, АРП, альдостерона плазмы, креатинина и калия в крови в процессе лечения.

Больной З., 35 лет, поступил в клинику I МОЛМИ им. И. М. Сеченова по поводу хронического ГН нефротического типа (фибропластический вариант). Функция почек сохранена (величина КФ 99 мл/мин, креатинин крови 0,0968 ммоль/л, калий сыворотки 4,8 ммоль/л). Выявлено значительное повышение АРП [11,37 нг/(мл·ч) при нормальных значениях  $3,183 \pm 0,33$  нг/(мл·ч)], концентрация альдостерона в плазме несколько снижена (43,75 пг/мл при нормальных значениях  $116,54 \pm 32,69$  пг/мл), артериальное давление: 120/80 мм. рт. ст. (рис. 29).

В связи со стойким НС назначен индометацин в дозе 150 мг/сут. Через 2 нед приема препарата отмечены резкое снижение АРП [до 0,434 нг/(мл·ч)], минимальная концентрация альдостерона в крови (6,25 пг/мл), КФ снизилась до 40 мл/мин, отмечено нарастание креатинина крови до 0,22 ммоль/л, гиперкалиемия (6 ммоль/л). Индометацин отменен. Через 12 дней после отмены препарата отмечено возрастание АРП до 2,53 нг/(мл·ч), концентрации альдостерона плазмы до 97,5 пг/мл. Нормализовался калий сыворотки крови (4,5 ммоль/л). Величина КФ возросла до 53 мл/мин; креатинин крови

0,158 ммоль/л. При динамическом обследовании больного через 1 мес после отмены индометацина выявлено дальнейшее возрастание концентрации альдостерона в крови (170 пг/мл), электролиты сыворотки крови сохранялись в пределах нормальных значений, величина КФ 82 мл/мин.

Таким образом, у больного с фибропластическим вариантом хронического ГН и стойким НС лечение индометацином привело к резкому снижению активности ренин-ангиотензинной системы, вторичному угнетению продукции альдостерона и развитию гиперкалиемии. Отмена препарата сопровождалась нормализацией гормонального профиля и электролитных нарушений без применения дополнительных лекарственных средств.

Механизм развития синдрома гипоренинемического гипоальдостеронизма под влиянием индометацина можно представить следующим образом. Индометацин, будучи активным ингибитором синтеза простагландинов, через сложную систему механизмов — изменение концентрации ионов хлора и натрия в области *macula densa*, перераспределение внутрипочечного кровотока, через прямое влияние простагландинов на юкстамедуллярные клетки [Larsson С., 1975] снижает выработку ренина ЮГА почки. В свою очередь гипоренинемия и низкая концентрация ангиотензина II в крови не могут обеспечить адекватной стимуляции надпочечников, в результате чего продукция альдостерона резко снижается. Нельзя полностью исключить и прямое влияния индометацина на синтез альдостерона [Frisina N. et al., 1979]. D. Feldman и С. Courpmitree (1976) обнаружили способность нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности индометацина, вступать в конкурентную связь с почечными цитоплазматическими рецепторами альдостерона. Развившаяся в результате гипоальдостеронемия способствует накоплению калия в крови и внутри клеток. Связь между выраженностью гипоальдостеронизма и гиперкалиемии отмечали G. Perez и соавт. (1972), P. Weidmann и соавт. (1975) и др. По наблюдениям S. Tan (1977), у больных с умеренной неолитургической почечной недостаточностью назначение индометацина в сочетании с небольшой калиевой нагрузкой (10—20 ммоль хлорида калия) сопровождалось развитием выраженной гиперкалиемии.

Соответственно патогенезу синдрома и его клиническим проявлениям лечебные мероприятия направляются на стимуляцию продукции альдостерона, активацию ренин-ангиотензина и ликвидацию электролитных нарушений. С этой целью применяют 9 $\alpha$ -флюорогидрокортизон, флюорокортизонминералокортикоиды стимулирующие продукцию альдостерона и повышающие клиренс калия, используют ионообменные смолы, препятствующие всасыванию калия в кишечнике [Brown J. et al., 1973; Oh M et al., 1974].

У наблюдавшихся нами больных все клинические проявления синдрома исчезали без дополнительной терапии в течени

1—2 нед после отмены индометацина. При этом одновременно отмечалось возрастание АРП и секреции альдостерона. Эффект отмены препарата еще раз подтверждает патогенетическую роль индометацина в развитии синдрома гипоренимического гипальдостеронизма.

## Глава 5

### АНЕМИЯ

Анемия наблюдается приблизительно у  $1/4$  больных различными заболеваниями почек еще в доазотемической стадии. Это классическое осложнение ХПН. Нормохромная и нормоцитарная анемия с низким ретикулоцитозом пропорциональна выраженности азотемии. Исключение составляют больные с поликистозом почек. Для оценки креатининемии при ХПН практически можно пользоваться показателем гемоглобина [Тарев Е. М., 1972].

Патогенез анемии при ХПН сложен и включает различные механизмы, но ведущая роль отводится нарушению эндокринной функции почек, в частности продукции эритропоэтина (ЭРП). Он представляет собой гликопротеид с относительной молекулярной массой 45 800, содержащий 30% углеводов, 60% белков и 10% сиаловой кислоты. Считалось, что ЭРП синтезируется и продуцируется почками, однако, согласно более поздним исследованиям [Gordon A. et al., 1967], в легкой митохондриальной фракции почечной ткани содержится не ЭРП, а эритрогенин, иммунологически отличающийся от ЭРП [McDonald T. et al., 1971] и лишенный эритропоэтической активности, который лишь после контакта с  $\alpha$ -глобулином плазмы превращается в ЭРП.

ЭРП действует на достаточно дифференцированные (коммитированные) стволовые клетки, получившие название эритропоэтинчувствительных (ЭЧК). Переход плюрипотентных стволовых клеток в зрелые ЭЧК зависит от числа последних и регулируется по типу обратной связи без участия ЭРП, в то время как он способствует пролиферации зрелых ЭЧК и их дифференцировке в эритроциты [Lajtha L. et al., 1971].

По данным М. Gross и Е. Goldwasser (1969), ЭРП первоначально индуцирует в ЭЧК синтез различных типов РНК — информационной, рибосомальной и транспортной. Спустя 1—2 ч после введения ЭРП благодаря активации систем, передающих железо из сидерофилина, увеличивается захват железа мембранами клеток, формируются белок, транспортирующий железо внутри клетки, и ферритин. Через 8 ч в ЭЧК обнаруживается синтез  $\sigma$ -аминолевулиновой кислоты (АЛК), считавшаяся ключевым энзимом в биосинтезе гема, на 12-м часу — дегидраза АЛК и на 28-м часу — гемосинтетаза, катализирующая соеди-

нение железа с протопорфирином IX, приводящее к образованию гема.

ЭРП влияет также на продукцию ДНК в ЭЧК, стимулирует митотическую активность клеток эритроидного ряда, уменьшает интенсивность распада незрелых эритроидных клеток в костном мозге, т. е. снижает уровень неэффективного эритропоэза. По данным О. И. Моисеевой (1964), ЭРП не только ускоряет синтез гемоглобина, но и способствует его накоплению в цитоплазме клеток эритроидного ряда, а также высвобождению ретикулоцитов из костного мозга [Fisher J. et al., 1964].

Основным стимулом для выработки ЭРП служит гипоксия — гипоксическая, анемическая или ишемическая, причем высвобождение ЭРП, по-видимому, контролируется простагландинами [Fisher J. et al., 1978]. Продукцию ЭРП стимулируют гормоны коры надпочечников, тиреоидин и особенно андрогены, что широко используется в клинике.

Противоположное действие оказывает ингибитор ЭРП. Он обнаруживается в плазме животных с посттрансфузионной полицитемией, у жителей высокогорья при спуске в долину, у альпинистов после восхождения и т. д. По данным А. Erslev и соавт. (1971), ингибитор имеет липидную природу.

При уремии вследствие деструкции почечной паренхимы продукция ЭРП резко снижается. Так, по данным У. Essers (1977), количество ЭРП в крови больных с ХПН и анемией значительно ниже, чем при анемии другой этиологии (постгеморрагическая, апластическая, сидероахристическая), но таким же уровнем гемоглобина. У больных с уремией в начале лечения гемодиализом титр ЭРП в сыворотке был в 30 раз меньше, чем у больных апластической анемией [Schulz E. et al., 1977]. Низкие значения ЭРП у больных с уремией обнаружили также D. Penington (1961), Brown R. (1965), J. Adamson и соавт. (1968) и др.

Преимущественная роль почек в продукции ЭРП доказывается влиянием бинефрэктомии. По данным N. Kominami и соавт. (1971), из 27 больных после бинефрэктомии ЭРП в сыворотке в низком титре определялся только у одного, а потребность в гемотрансфузиях возросла с 0,46 до 1,22 единицы в месяц. Несмотря на увеличение числа гемотрансфузий, гематокрит у больных снизился с 27 до 20%. Наряду с этим у некоторых больных с ХПН уровень ЭРП в сыворотке остается нормальным и в ряде случаев повышенным [Davies S. et al., 1975]; после кровотечения в сыворотке даже у больных после бинефрэктомии начинает определяться ЭРП [Erslev A. et al., 1968; Mirand E. et al., 1968]. Эти данные свидетельствуют о том, что в организме имеются и экстраренальные источники ЭРП, важнейшим из которых является, очевидно, печень [Fried W., 1972; Anagnostou A. et al., 1977].

Повышение уровня гемоглобина у больных гепатитом, находящихся на лечении гемодиализом, связывают с усиленной продукцией ЭРП регенерирующими клетками печени.

При уремии период полужизни ЭРП, как и других белков с небольшой молекулярной массой (инсулин, лизоцим,  $\beta_2$ -микроглобулин и др.), вследствие замедления их деградации в поврежденных почках увеличивается, однако это не в состоянии компенсировать недостаточную продукцию ЭРП. Наряду с уменьшением продукции ЭРП при уремии снижается ответ костного мозга на эритропоэтический стимул.

В отличие от здоровых лиц у больных с ХПН введение 500 ед. экзогенного ЭРП не приводит к ретикулоцитозу [Essers U., 1977]. Эта нечувствительность костного мозга к действию ЭРП наблюдается и *in vitro* при использовании культуры костного мозга и связана, очевидно, с присутствием в сыворотке больных токсических субстанций или ингибитора ЭРП [Ugabe A. et al., 1976].

По данным S. Lamperti и соавт. (1974), такими субстанциями, в частности, служат метилгуанидин и креатинин, ингибирующие включение  $^{59}\text{Fe}$  в эритроидные клетки костного мозга. Чувствительность костного мозга к эритропоэтическому стимулу восстанавливается, если вместо сыворотки больных к культуре костного мозга добавлять нормальную сыворотку [Wallner S. et al., 1975]. При увеличении диализного времени и более полном удалении токсических веществ из сыворотки показатели красной крови у больных заметно улучшаются [Lindholm D. et al., 1969].

Другой важной причиной анемии при ХПН является гемолиз.

Уменьшение периода полужизни эритроцитов ( $T_{1/2}$ ) при болезнях почек впервые продемонстрировал С. Emerson (1948). При уремии снижение  $T_{1/2}$  обратно коррелирует со степенью нарушения функции почек и уровнем азотистых шлаков в сыворотке [Цфасман А. З., Садулаев Л. Ш., 1968; Shaw A., 1967; Adamson J. et al., 1968]. По данным D. Muller-Weifel и соавт. (1977), при повышении азота мочевины до 5 ммоль/л  $T_{1/2}$  снижается до 80%, а более 5 ммоль/л — до 55% нормы. Лечение гемодиализом, очевидно, несколько увеличивает [Berry E. et al., 1964], но не нормализует  $T_{1/2}$  эритроцитов [Laurent C. et al., 1974]. Причины снижения  $T_{1/2}$  эритроцитов далеко не очевидны. S. Giovannetti и соавт. (1965) показали, что нормальные эритроциты, помещенные в сыворотку больных с ХПН, подвергаются гемолизу. Гемолиз резко уменьшался, если сыворотку предварительно диализовали. При инкубировании эритроцитов больных с нормальной сывороткой гемолиз отсутствовал. Эти эксперименты свидетельствуют о том, что гемолиз при уремии экстрацеллюлярный и, по E. Wardle (1970), обусловлен ацидозом и феноловыми соединениями, в то время как внутриклеточный дефект эритроцитов отсутствует. Вместе с тем вследствие сниженного содержания глутатиона эритроциты больных с ХПН легко повреждаются различными окислителями, например, хлорамином, используемым для обеззараживания водопроводной воды [Neilan V. et al., 1978].

С помощью  $^{51}\text{Cr}$  мы определяли продолжительность жизни эритроцитов у 25 больных, находившихся на лечении гемодиа-

лизом и у 10 здоровых лиц. У здоровых она равнялась в среднем  $22,5 \pm 2,6$  дня, а у больных — только  $10,5 \pm 1,8$  дня и заметно не зависела от сроков лечения гемодиализом.

Не менее важной причиной повышенного разрушения эритроцитов при уремии является микроангиопатия. В мелких кровеносных сосудах обнаруживаются депозиты фибрина и изменения эндотелия. Проходя через такие измененные сосуды, эритроциты травмируются и теряют обычную форму. В крови появляется много шиповидных клеток (микрошистоциты), создающих картину микроангиопатического пойкилоцитоза. Эти эритроциты недолговечны и быстро гемолизируются.

Микроангиопатия характерна для болезни Мошковица, гемолитико-уремического синдрома, острого тубулярного некроза. J. Desforges (1970) выявила шиповидные эритроциты у 70% больных с уремией, а C. Wasastjerna и соавт. (1971) обнаружили их у больных, находящихся на лечении гемодиализом. P. Scarpelli и соавт. (1972), исследовав сосуды мышц больных при лечении гемодиализом, во всех случаях нашли признаки тяжелой микроангиопатии.

Гемолиз может возникать и в результате механического повреждения эритроцитов во время процедуры гемодиализа при прокачивании крови через гемодиализатор с помощью насоса [Neilman E. et al., 1975].

Существенные изменения претерпевает при уремии баланс железа.

В эксперименте у крыс с уремией всасывание  $^{59}\text{Fe}$  в желудочно-кишечном тракте снижено приблизительно вдвое по сравнению со здоровыми животными [Delano B. et al., 1977].

Данные о всасывании железа у больных с ХПН противоречивы. N. Milman, L. Larsen (1975) установили, что у больных со сниженной функцией почек, но не нуждающихся в лечении гемодиализом, абсорбция  $^{59}\text{Fe}$  в желудочно-кишечном тракте была такой же, как и у здоровых лиц. Аналогичные данные в отношении больных, находящихся на лечении гемодиализом, приводят E. Werneg и соавт. (1975), однако они показали, что закисное железо всасывается лучше, чем окисные соединения. В то же время K. Boddy и соавт. (1970), D. Lawson и соавт. (1971) и другие исследователи обнаружили дву- и трехкратное уменьшение абсорбции железа, введенного внутрь.

K. Koch и соавт. (1977), обследовав 92 больных с ХПН (клиренс креатинина от 23 до 10 мл/мин) и 36 больных перед началом лечения гемодиализом, установили, что интестинальная абсорбция  $\text{Fe}^{++}$  была значительно повышена, всасывание  $\text{Fe}^{+++}$  было статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц. Авторы полагают, что нарушение всасывания  $\text{Fe}^{+++}$  — специфический дефект при уремии. Однако имеются данные о том, то величина всасывания железа определяется запасами этого элемента. J. Eschbach и соавт. (1970) обследовали три группы больных с креатинином сыворотки выше 1,05 ммоль/л при нормальном, избыточном и сниженном содержании железа в организме. У больных I и II групп абсорбировалось соответственно 3,5 и

3,6% медикаментозного железа, а у больных III группы — 58%. Таким образом, уровень абсорбции железа при уремии, как и у здоровых лиц, определялся состоянием его запасов. К аналогичным выводам пришли В. Brozovich и соавт. (1971).

Суточные потери железа в норме обычно не превышают 0,5—1 мг. К. Koch и соавт. (1975) установили, что даже при умеренно выраженной ХПН (клиренс креатинина  $23 \pm 10$  мл/мин) экскреция железа, главным образом вследствие потерь через желудочно-кишечный тракт, нередко достигает 1,7 мг/сут.

У больных, находящихся на лечении гемодиализом, потери железа в  $2\frac{1}{2}$  раза выше, чем у получающих консервативную терапию. Эти потери складываются из микрочровотечений при гепаринизации во время процедуры гемодиализа, кровопотерь при пункции артериовенозной фистулы или при детромбировании артериовенозного шунта, утечки крови при прорыве целлофановой мембраны, задержки крови в гемодиализаторе (что зависит от его типа и способа вытеснения крови), а также взятия крови для лабораторных исследований. Одновременно у больных на фоне гепаринизации происходят энтеральные кровопотери. Так, по данным D. Muller-Weifel (1977), у детей потери только в гемодиализаторе и через кишечник составляют в среднем 14,6 мл на  $1\text{ м}^2$  поверхности тела, а суммарная величина кровопотерь у больных, находящихся на лечении гемодиализом, колеблется от 2,5 до 7,8 л в год [Mann H., 1977].

Сама процедура гемодиализа не сопровождается изменением баланса железа, так как связанное с трансферрином железо, находящееся в циркуляции, не проходит через полупроницаемую мембрану [Graill T. et al., 1969]. Равным образом не поступают в диализирующий раствор комплексы декстран-железо, нередко применяемые для лечения анемии у этих больных [M. Manuel et al., 1972]. Перенос железа в обратном направлении — из диализирующего раствора в кровь — незначителен.

Исследования феррокинетики с радиоактивным железо-цитратным комплексом позволяют рассчитать клиренс  $^{59}\text{Fe}$  ( $T_{1/2}^{59}\text{Fe}$ ), скорость накопления  $^{59}\text{Fe}$  в эритроцитах периферической крови, величину утилизации  $^{59}\text{Fe}$  эритропоезом, составить впечатление о характере фиксации  $^{59}\text{Fe}$  в костном мозге, паренхиматозных клетках, элементах ретикулоэндотелиальной системы.

На основании увеличения  $T_{1/2}^{59}\text{Fe}$  и изменения других показателей феррокинетики К. Koiso, Н. Takayasu (1972), F. Filogato и соавт. (1977) и другие исследователи выявили у больных находящихся на лечении гемодиализом, признаки угнетения эритропоеза, уменьшения эритроидной продукции и гипоплазию костного мозга. По данным Л. И. Гельгиссер (1975), у больных с уменьшенным эритропоезом неутилизированное железо откладывается в паренхиматозных органах и является причиной гемосидероза, причем интенсивный гемодиализ не влияет на нарушения эритропоеза, которые частично корригируются лишь после пересадки почки у больных с хорошо функциони-



рующим трансплантатом [Boddy K. et al., 1973]. Следует отметить, что нарушения феррокинетики при уремии выражены весьма умеренно и никогда не достигают величины, наблюдаемой при гипопластической и апластической анемии.

Результаты исследований феррокинетики в определенной степени согласуются с данными морфологического изучения костного мозга. По данным Ф. С. Драмлян (1967), в результате дефицита почечного ЭРП у больных происходит снижение пролиферативной активности нормобластов и опустошение эритроидного ростка костного мозга. Гипопластическую реакцию костного мозга при изучении трепанобиоптата наблюдали J. Callen и L. Limarzi (1950). Сниженное включение меченных  $^3\text{H}$ -тимидином уридина и лейцина в эритробласты больных с уремией в культуре костного мозга, свидетельствующее о низком синтезе ДНК, РНК и белка, обнаружили В. Gonen и соавт. (1978). В то же время С. И. Рябов и соавт. (1977) наблюдали тенденцию к гиперплазии костного мозга у больных с ХПН по мере нарастания азотемии и повышение скорости обновления эритрона. Исследование внутрикостномозгового гемолиза позволило выявить его усиление при прогрессировании уремии и одновременно установить снижение скорости синтеза глобина эритроидными клетками. По мнению этих авторов, внутрикостномозговой гемолиз и снижение скорости синтеза глобина являются важнейшими факторами анемии у больных с ХПН. Увеличение костномозгового гемолиза при уремии находили также Н. Klein и В. Heller (1967), J. Eschbach и J. Adamson (1973) и другие авторы.

Таким образом, основными причинами анемии при нарушениях функции почек являются снижение продукции ЭРП и ответа костного мозга на эритропоэтический стимул, усиленный гемолиз, в том числе внутрикостномозговой, токсическое действие на костный мозг различных субстанций, задерживающихся в крови больных с уремией, в первую очередь креатинина и метилгуанидина, усиление кровоточивости, ятрогенные потери крови, нарушение синтеза глобина, гиперспленизм, снижение утилизации железа эритроцитами, а по данным некоторых авторов, и нарушение его всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Ведущим звеном в патогенезе анемии при ХПН становится, как уже упоминалось, дефицит ЭРП. Восполнение этого дефицита представлялось вполне оправданным, тем более что для этого имеются достаточно убедительные экспериментальные предпосылки.

Так, J. Van Stone и P. Max (1979) показали, что введение бинифректомированными крысам, жизнь которых поддерживали с помощью перитонеального диализа, 1 по 2 ЕД овечьего ЭРП приводило к пролиферации предшественников эритроцитов в костном мозге, поддержанию на близком к нормальному уровню гематокрита и гемоглобина. У животных, которым вместо ЭРП вводили изотонический раствор хлорида натрия, гемоглобин и гематокрит снижались вдвое.

Данные об использовании ЭРП у человека менее оптимистичны. Оказалось, что при тяжелой уремии для реакции костного мозга в виде ретикулоцитоза требуется ЭРП в 4 раза больше, чем доза ЭРП, вызывающая аналогичный эффект у здорового человека. Исследования, проведенные С. И. Рябовым и соавт. (1977), показали, что при ХПН нарушается функция стволовой популяции клеток в стадии, предшествующей образованию ЭЧК. В такой ситуации активация эритропоэза с помощью ЭРП ведет к резкому нарастанию внутрикостномозгового гемолиза, мало отражаясь на истинном приросте полноценных эритроцитов.

Об отсутствии эффекта при лечении уремической анемии ЭРП свидетельствуют данные D. Penington и P. Kincaid-Smith (1971).

К использованию повторных гемотрансфузий для коррекции анемии у больных с ХПН в настоящее время относятся отрицательно. По данным С. И. Рябова и соавт. (1976), при еженедельных массивных гемотрансфузиях уровень эритроцитов и гемоглобина у больных не только не повысился, но даже снизился. При исследовании феррокинетики выявлено достоверное снижение утилизации  $^{59}\text{Fe}$  эритропоэзом и обмена эритроцитарного железа. В связи с этим переливание крови должно быть в основном заместительным. Потребность в гемотрансфузиях, естественно, повышается при кровотечении, инфекции, в других ситуациях, сопровождающихся резким падением гемоглобина.

В настоящее время лечение анемии при ХПН складывается из трех основных положений: уменьшения кровопотерь, терапии железом и андрогенами. Уменьшение кровопотери достигается сокращением числа различных анализов, не всегда обоснованно назначаемых больным с ХПН, максимальным уменьшением количества крови, остающейся в гемодиализаторе и магистралах после процедуры гемодиализа, использованием совершенных методов остановки кровотечений, например после пункции артериовенозной фистулы. Так, по данным D. Vaziri (1979), применение для прижимания пункционного отверстия бинта, смоченного раствором тромбина, уменьшает время кровотечения и соответственно кровопотери более чем в 2 раза.

Существуют различные схемы назначения препаратов железа при ХПН. J. Strickland и соавт. (1974) назначали больным сульфат железа по 100 мг ежедневно в течение 12 нед. В дальнейшем больные такой же срок получали плацебо. Во время лечения достоверно повысился уровень гемоглобина (на 2,3%), возросло содержание его в каждом эритроците, а при приеме плацебо отмечалась отрицательная динамика показателей красной крови. Эти же авторы [Strickland J. et al., 1977] сопоставили результаты энтерального и парентерального назначения препаратов железа больным с уремией. Сульфат железа давали в таблетках (100 мг элементарного железа в день), а декстран-железо вводили внутривенно каждые 2 нед. Курс лечения про-

должался 26 нед. Повышение гемоглобина и гематокрита было приблизительно одинаковым у больных обеих групп. Серьезных побочных явлений во время курса лечения не отмечено. В то же время N. Milman (1976) на основании длительного лечения 20 больных установил, что фумарат железа (66 мг элементарного железа) оказался эффективнее декстран-железа в поддержании на достаточно высоком уровне гемоглобина и гематокрита.

Не исключено, что успех или безуспешность терапии декстран-железом зависит от исходного состояния больных.

W. Stewart и соавт. (1976) ежемесячно вводили больным раствор декстран-железа, содержащий 600 мг элементарного железа. Всего на курс лечения, который длился от 8 до 18 мес, больные получали по 5—6 г железа. Уровень гемоглобина повысился с 65 до 102 г/л у 11 больных и у 5 остался прежним, причем всем пятерым до лечения производились повторные гемотрансфузии. Эффект лечения сохранялся до 18 мес, несмотря на снижение содержания сывороточного железа после прекращения инфузий.

У тех больных, у которых не удается добиться успеха с помощью внутривенного введения железа, гемоглобин и гематокрит повышаются при его приеме внутрь и наоборот. Следует иметь в виду, что всасывание железа может нарушаться у больных с различными желудочно-кишечными расстройствами, а также при одновременном приеме других медикаментов, например гидроокиси алюминия [Rastogie S. et al., 1975], нередко назначаемой больным с уремией.

Среди побочных явлений при терапии железом отмечаются диспепсические расстройства, а также гемосидероз [Barker L. et al., 1976], однако он редко сопровождается нарушением функции органов [Pitts T., Barbour G., 1978].

Мы назначали железо 35 больным, находящимся на лечении гемодиализом. Сахарат железа (фирменное название «Fergum-lek») вводили внутривенно по 10 мл (100 мг элементарного железа) дважды в неделю. Курс лечения продолжался от 10 до 15 нед. В результате у больных повысился уровень железа в сыворотке с  $11516,1 \pm 859,7$  до  $25306,8 \pm 1038,8$  нмоль/л ( $P < 0,001$ ), гематокрит возрос с  $18,6 \pm 1,2$  до  $25,4 \pm 2,1\%$  ( $P < 0,001$ ). Побочных реакций во время лечения не отмечено.

Естественные и синтетические андрогены в норме вызывают увеличение инкорпорации  $^{59}\text{Fe}$  в эритроциты, повышают, особенно в сочетании с ЭРП, скорость синтеза гема, увеличивают в костном мозге продукцию клеток формирующих эритроидные колонии, способствуют трансформации плюрипотентных стволовых клеток в ЭЧК [Fisher J. et al., 1975].

Андрогены широко применяются для лечения анемии при ХПН. В этом случае андрогены действуют на эритропоэз, увеличивая продукцию собственных ЭРП. W. Vogler и соавт. (1971) назначали флуоксиместерон по 10 мг каждые 8 ч 9 больным, находящимся на лечении гемодиализом. У больных с сохраненными собственными почками препарат повышал уровень ЭРП в сыворотке, его выведение с мочой, а после трансплантации вызывали ретикулоцитоз.

W. Fried и соавт. (1973) лечили тестостерон-пропионатом 11 больных, находившихся на программном гемодиализе; 5 из них была произведена двусторонняя нефрэктомия. Препарат вводили внутримышечно по 150 мг дважды в неделю. У больных после бинефрэктомии показатели красной крови во время и после лечения не изменялись, у остальных гематокрит увеличился в среднем на 7,2%, существенно возрос титр ЭРП.

Нестойкое (на время введения) повышение гемоглобина и гематокрита у 24 больных с сохраненными собственными почками при введении нандролона (декадураболила) наблюдали D. Cattran и соавт. (1977). У 5 больных после бинефрэктомии уровень гемоглобина и гематокрит во время лечения не изменились.

Аналогичный эффект давал и сустанон, при назначении которого B. Hartitzsch и соавт. (1977) наблюдали у 45 больных с ХПН, получавших консервативную терапию и находившихся на гемодиализе, повышение гемоглобина в среднем на 20%. По данным H. Radtke и соавт. (1978), тестостерон способен активировать продукцию не только почечного, но и внепочечного ЭРП.

Во время терапии андрогенами у большинства больных улучшается аппетит, повышается мышечная сила, толерантность к физическим нагрузкам, возрастает либидо.

Побочные эффекты андрогенов — гирсутизм, угри, нарушение функции печени, гипертриглицеридемия, приапизм; местно нередко развиваются гематомы, требующие хирургического дренирования.

Из-за нестойкого эффекта лечения и опасности тяжелых осложнений D. Cattran и соавт. (1977) рекомендуют назначать андрогены прерывистыми курсами и только мужчинам.

При дефиците железа андрогены применяют совместно с его препаратами.

F. Parker и соавт. (1979) назначали 15 больным сульфат железа или декстран-железо в сочетании с андрогенами; 15 других больных получали только железо. У всех имелись признаки дефицита железа: уровень ферритина в сыворотке менее 20 мг/мл, связывающая способность сыворотки 54 нмоль/л, процент насыщения 18 или менее. После 12-недельного курса терапии у больных, получавших сульфат железа и андрогены, гематокрит повысился на 16,3%, у леченных только сульфатом железа — на 8,3%. Повышение гематокрита у больных, получавших декстран-железо и андрогены, составило 9,4%, а только декстран-железо — 3,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание препаратов железа с андрогенами — оптимальный метод лечения железодефицитной анемии у больных с ХПН.

Больным с признаками мегалобластического кроветворения, что свидетельствует о дефиците фолиевой кислоты, показано назначение фолиевой кислоты [Hampers C. et al., 1967].

У некоторых больных анемия связана с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. M. Bastow и соавт. (1979) наблюдали 4 больных, находившихся на лечении гемодиализом, с выраженной анемией на фоне сниженного уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке при нормальном содержании фолиевой кислоты. У всех назначение витамина В<sub>12</sub> привело к повышению гематокрита на 5—7%, причем у 1 больного гематокрит повысился уже после первой инъекции 1000 мкг витамина В<sub>12</sub>.

Таким образом, лечение анемии у больных с ХПН должно быть комплексным и включать адекватный гемодиализ, предупреждение кровопотерь, назначение препаратов железа, лучше в виде сульфата железа (не менее 120 мг элементарного железа в неделю), фолиевой кислоты (5—15 мг ежедневно), андрогенов (тестостерон по 300—500 мг в неделю), витамина В<sub>12</sub>. Лечение должно проводиться длительно (до полугода) с учетом показателей красной крови, уровня железа и ферритина в сыворотке и в дальнейшем повторяться.

Гемотрансфузии производят только по прямым показаниям и в ограниченном количестве.

## Глава 6

### ПОЧКИ И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН

В норме основными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена являются ПГ, кальцитонин и витамин D. Посредством влияния на скелет, почки и всасывание кальция в кишечнике ПГ обеспечивает постоянство концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Даже небольшое, физиологическое, повышение уровня ПГ в сыворотке приводит к активации зрелых остеоцитов и резорбции костной ткани. Этот процесс (остеоцитный остеолит) — основное проявление острого воздействия ПГ на скелет. При длительной гиперсекреции ПГ происходит увеличение количества остеокластов в результате их пролиферации из мезенхимальных костных клеток и повышение их активности с увеличением срока жизни каждого остеокласта. Все это сопровождается остеокластической резорбцией костной ткани, наблюдаемой, как правило, у больных с ХПН. Одновременно с резорбцией происходят процессы новообразования кости, причем новообразованная костная ткань богаче клеточными элементами и менее организована, чем нормальная (woven bone). В результате процессов резорбции и новообразования метаболизм костной ткани при гиперсекреции ПГ усилен. Действуя на почки, ПГ уменьшает проксимальную и дистальную тубулярную резорбцию фосфатов, что приводит к фосфатурии и гипофосфатемии, а также Na, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> и ряда аминокислот, в частности пролина. Одновременно ПГ стимулирует синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] в паренхиме почек.

В противоположность ПГ кальцитонин, секретируемый в межфолликулярных клетках щитовидной железы, предотвращая гиперкальциемию, снижает концентрацию кальция в крови и внеклеточной жидкости, уменьшает количество и активность остеокластов в костной ткани и ингибирует остеоцитный остеолит. В почках кальцитонин уменьшает резорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию и кальциурию и, по данным H. Rasmussen

и соавт. (1972), препятствует синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . В небольших концентрациях кальцитонин снижает абсорбцию кальция в кишечнике.

Витамин  $\text{D}_3$  в норме образуется в коже под действием ультрафиолетового света из своего предшественника — 7-дегидрохолестерина. Еще не обладающий биологической активностью образованный витамин  $\text{D}_3$  частично откладывается в депо жировой и мышечной ткани и частично подвергается дальнейшей метаболической трансформации. В микросомах клеток печени витамин  $\text{D}_3$  гидроксيليруется в 25-гидроксихолекальциферол ( $25\text{OHD}_3$ ) — находящуюся в циркуляции биологически активную форму витамина  $\text{D}_3$ . Молекула  $25\text{OHD}_3$   $\alpha_2$ -глобулином сыворотки крови переносится в митохондрии клеток коры почек, где подвергается при участии цитохрома  $\text{P}_{450}$  вторичному гидроксированию и превращается в зависимости от нужд организма или в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — активный метаболит витамина  $\text{D}_3$ , влияющий на абсорбцию кальция в кишечнике и его мобилизацию из костной ткани, или относительно неактивный метаболит  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  почечной тканью усиливает гипофосфатемия, определяющая снижение концентрации неорганического фосфора в клетках коры, а угнетают синтез гормона гиперфосфатемия и кальцитонин, повышающий уровень фосфора в коре почек.

Изменение содержания  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почечной ткани осуществляется двумя путями: либо через синтез и деградацию-1-гидроксилазы и 24-гидроксилазы, что требует нескольких часов, либо через изменение активности уже действующих гидролаз, что происходит очень быстро под действием внутриклеточного кальция, рН, транзиторного повышения ПГ и других факторов. Первый путь обеспечивает перманентную регуляцию минерального гомеостаза вследствие изменения всасывания кальция и фосфора в кишечнике, активности остеобластов. Второй путь, поскольку  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  непосредственно влияет на остециты, имеет значение для обеспечения ответа организма на воздействие различных кальциемических факторов.

В сочетании с ПГ витамин  $\text{D}_3$  участвует в резорбции кости, усиливает реабсорбцию кальция, фосфора и натрия в почках и влияет на всасывание кальция в тонком кишечнике.

При почечной недостаточности нарушаются все звенья гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Уже в ранних стадиях ХПН вследствие повышения секреции и замедления деградации в почках в крови больных повышается уровень иммунореактивного ПГ. Одновременно с падением КФ происходит ретенция фосфора, что вызывает снижение в сыворотке ионизированного кальция и дополнительно усиливает продукцию ПГ. Увеличение концентрации ПГ в сыворотке индуцирует фосфатурию и возвращает уровень фосфора к норме, что сопровождается повышением сывороточного кальция. Таким образом, ценой гиперсекреции ПГ устанавливается новое состояние фосфорного

баланса. С дальнейшим падением фильтрации этот цикл повторяется. Если потребление фосфора уменьшить пропорционально снижению КФ, то не происходит снижения уровня ионизированного кальция в сыворотке и секреция ПГ не увеличивается [Slatopolski E. et al., 1972].

Помимо ретенции фосфора, причиной гиперсекреции ПГ при ХПН является резистентность скелета к кальциемическому действию эндогенного или экзогенного ПГ. Резистентность проявляется сниженным или нормальным уровнем кальция в сыворотке больных с ХПН, несмотря на низкое или нормальное содержание фосфата и повышенную секрецию ПГ. Причинами резистентности являются вторичный гиперпаратиреоидизм, дефицит витамина D<sub>3</sub>, гипермагниземия и снижение содержания внутриклеточного магния. Всасывание в кишечнике и распределение в тканях витамина D<sub>3</sub> при уремии не нарушено. У больных с ХПН так же сохраняется нормальный уровень 25ОНD<sub>3</sub> в сыворотке, а некоторое его снижение наблюдается только при массивной протеинурии, длительном ограничении белка в диете, выраженном гиперпаратиреоидизме. В то же время 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в плазме больных не определяется или его содержание резко снижено. Это снижение 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> при уремии и восстановление его продукции после успешной трансплантации почки подтверждают исключительную роль почек в образовании 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. При дефиците 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> нарушаются созревание коллагена костной ткани, процессы минерализации остеоида и снижается всасывание кальция в кишечнике. Последний процесс заслуживает более детального описания.

Натрий, калий и фосфор всасываются в кишечнике почти полностью, а кальций — 25—45% принятого с пищей количества. Наибольшая скорость абсорбции кальция у человека и животных в двенадцатиперстной кишке, однако в результате быстрого пассажа пищи основная часть кальция всасывается в тощей кишке. Кальций может транспортироваться трансцеллюлярно или в местах соединения клеток, причем процессы его поступления и выхода из клетки контролируются 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Поступление кальция в клетку осуществляется с помощью кальцийсвязывающего белка, образование которого на поверхности микроворсинок индуцируется 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Попадая в клетку, 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> стимулирует образование мРНК, обеспечивающей на рибосомах синтез ряда белков, в том числе кальцийсвязывающего. Одновременно этот метаболит усиливает активность щелочной фосфатазы и стимулируемой Са АТФ-азы, расположенных в щелочной каемке.

Меньше имеется данных о механизмах транспорта кальция через клетку и его поступления в кровь. Предполагают, что этот процесс требует энергии, так как выход кальция из клетки осуществляется против концентрационного градиента и происходит при участии двух АТФаз. Активность одной из них угнетается этикриновой кислотой, а другой — убаином.

В норме абсорбция кальция зависит от его поступления с пищей и минерализации скелета. Абсорбцию усиливают лактоза и некоторые аминокислоты — лизин, аргинин и триптофан. Угнетают абсорбцию кальция глюкокортикоиды, которые, как предполагают, могут тормозить конверсию  $25\text{OH}\text{D}_3$  в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [Lemann J. et al., 1970], а также фитаты, образующие с ним нерастворимые комплексы, и оксалаты.

Всасывание кальция происходит лучше в случае приема его препаратов во время еды.

Абсорбция кальция при уремии резко снижена, однако отрицательный баланс его обуславливают и другие факторы — недостаточное поступление кальция с пищей, составляющее у больных на диете с низким содержанием белка приблизительно  $\frac{1}{3}$  количества, потребляемого здоровыми лицами [Coburn J. et al., 1973], величина остаточной функции почек, ацидоз, содержание кальция в диализирующем растворе у больных, находящихся на лечении гемодиализом, некоторые медикаменты, в частности пропранолол, вызывающий гипокальциемию путем подавления секреции ПГ и трансцеллюлярного транспорта кальция [Lund B. et al., 1976]. S. Liu и H. Chu (1943), не наблюдавшие улучшения всасывания кальция при назначении больным уремией обычных доз витамина  $\text{D}_3$ , первыми предположили, что нарушение всасывания кальция при ХПН связано с приобретенной резистентностью к физиологическому действию этого витамина.

В настоящее время имеются многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что возникновение этой резистентности связано с дефицитом ренального метаболита витамина  $\text{D}_3$  —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Продукция  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и восстановление нормальной абсорбции кальция наблюдаются у больных с нормально функционирующим почечным трансплантатом [Piel C. et al., 1973], а у больных, находящихся на лечении гемодиализом, абсорбция кальция остается, как правило, сниженной [Genuth S. et al., 1969].

Нарушенный фосфорно-кальциевый обмен при уремии отражает разнообразная костная патология, развивающаяся у больных с ХПН: остеомалация, фиброзный остейт, остеосклероз и др., однако чаще встречаются сочетанные поражения, для обозначения которых используют термин «ренальная остеоидистрофия». Поражение костной ткани выявляется уже в ранних стадиях ХПН. Первые проявления ренальной остеоидистрофии развиваются вследствие вторичного гиперпаратиреоза и выражаются в возникновении полостей резорбции, выполненных неорганизованным остеоидом, его количество увеличивается, когда КФ падает ниже 40 мл/мин.

Первые признаки остеомалации, для которой характерны дефект минерализации костной ткани при избыточном накоплении межклеточного вещества (белковой матрицы), замедление в



несколько раз созревания остеоида и его минерализации и снижение активности остеобластов наблюдаются в фанних стадиях ХПН, однако выраженной картина остеомалятического изменения костей бывает лишь при падении КФ ниже 30 мл/мин.

Особая форма ренальной остеодистрофии — гиперостоз (остеосклероз) является следствием увеличения костной массы, главным образом за счет эндостальной и, реже, кортикальной кости, что приводит к увеличению плотности костной ткани. Остеосклероз определяется рентгенологически тогда, когда новообразованный остеоид подвергается кальцификации. Остеосклероз наблюдается в разных стадиях ХПН, но особенно часто у больных с преобладанием вторичного гиперпаратиреоидизма. Поскольку остеосклероз сравнительно редко встречается при первичном гиперпаратиреоидизме, существенное значение в его происхождении приписывают гиперфосфатемии, способной ускорять переход остеокластов в остеобласты и повышать активность последних. Следует подчеркнуть, что при остеосклерозе речь идет о новообразовании кости с неупорядоченной структурой, которая минерализуется в отсутствие активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> и даже подвергается гиперминерализации, чего никогда не бывает в костной ткани с нормальной структурой. Остеосклероз значительно чаще встречается у детей. Их скелет содержит больше неупорядоченной кости, чем у взрослых. Поскольку неупорядоченная кость захватывает большие количества кальция и фосфора, у детей сравнительно редко наступает кальцификация мягких тканей [Ritz E. et al., 1973].

Во время лечения гемодиализом в результате воздействия ряда дополнительных неблагоприятных факторов у больных не только ускоряется развитие основной костной патологии — фиброзного остейта или остеомаляции, но и нередко развивается новая форма — диализная остеопения, не встречающаяся при естественном течении ренальной остеодистрофии. Остеопения развивается в тех случаях, когда равновесие между резорбцией и новообразованием кости сдвигается в сторону резорбции. Развитию остеопении способствуют использование диализирующего раствора с содержанием кальция менее 1,5 ммоль/л, снижение физической активности вследствие как болезни, так и лечения и в результате этого меньшее ультрафиолетовое облучение, использование во время процедуры гемодиализа гепарина, обладающего остеопеническим свойством и способностью, снижая ионизированный кальций, повышать секрецию ПГ, нередко длительное ограничение белка в диете перед лечением гемодиализом. Определенную роль играет наличие фтора в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора, а также концентрация фосфора в сыворотке больных. При уровне фосфора выше 2 ммоль/л А. Parfitt и соавт. (1971) наблюдали быстрое прогрессирование остеодистрофии, тогда как А. Fournier и соавт. (1971) при поддержании концентрации фосфора в сыворотке менее 2 ммоль/л отмечали улучшение состояния ске-

лета. Представляет интерес, что проявления диализной остеопении не уменьшаются после субтотальной паратиреоэктомии [Parfitt A. et al. 1972].

Гистологически остеопения характеризуется уменьшением эндостальной кости в противоположность ее увеличению у больных, не леченных гемодиализом.

Основные клинические симптомы при ренальной остеодистрофии — боли в костях и мышечная слабость.

В случае преобладания остеомалации недостаточное обызвествление большой массы остеоида ведет к размягчению костей, развитию деформаций и патологических переломов. У молодых людей при остеомалации замедляется рост, развиваются кифоз, кифосколиоз, деформация костей таза и конечностей в связи с перестройкой метафизарных зон трубчатых костей. У лиц зрелого возраста деформации костей встречаются реже, но более выражен болевой синдром. При рентгенологическом исследовании у детей и подростков отмечается расширение метаэпифизарной зоны провизорной кальцификации, наиболее выраженное в области интенсивного роста (дистальный метафиз бедренных костей).

Для остеомалации типичны зоны Лоозера — симметричные участки просветления кости в местах максимальной механической нагрузки: лонных и седалищных костях, медиальном крае шейки бедра, малом вертеле, ключице. Эти псевдопереломы наблюдаются также в ребрах и длинных трубчатых костях.

Наиболее ранним рентгенологическим признаком ренального гиперпаратиреоидизма считают субпериостальные эрозии, обычно развивающиеся на лучевой стороне средней фаланги II и III пальцев правой руки. Сначала неровности костного края трудно отличить от нормального варианта. В дальнейшем они углубляются, появляются на противоположной (локтевой) стороне фаланги, распространяются на дистально и проксимально примыкающие фаланги. В далеко зашедших случаях корковый слой может полностью исчезнуть, а эрозивный процесс — углубиться на половину толщины фаланги. По данным В. Wolbach (1947), остеоид защищает минерализованную кость от действия остеокластов. Остеоид непостоянно откладывается вдоль периостальной поверхности и поэтому субпериостальная область — наиболее частое место эрозирования.

Другие типичные локализации эрозий — латеральный конец ключицы, сакроилеальное сочленение, лонное сращение, задневерхний край ребер, переднемедиальный край большеберцовой кости, большой и малый вертелы бедра.

Субпериостальные эрозии характеризуются потерей компактности коркового слоя, полями субкортикальной парефикации кости и иногда сочетаются с кистовидной дегенерацией. У больных с фиброзным остеоитом часто происходят переломы ребер, шейки бедра (например во время судорожного припадка), компрессия позвонков и т. д.

При остеосклерозе сначала утолщаются отдельные трабекулы, но в дальнейшем границы отдельных трабекул сливаются, образуя рентгенологически плотную однородную поверхность. Участки остеосклероза встречаются в позвоночнике, костях таза, ребрах, скуловых костях и длинных костях конечностей. В позвоночнике уплотненные участки верхней и нижней поверхностей каждого позвонка, чередующиеся с разреженными участками в телах позвонков, создают своеобразную картину «посаженного» позвоночного столба.

Истинный остеопороз у больных с уремией, не получающих лечения гемодиализом, встречается редко. У больных, находящихся на лечении гемодиализом, изменения, напоминающие остеопороз — истончение кортикального слоя, исчезновение трабекул, юкстаартикулярную rareфикацию, но представляющие для истинной остеопении, наблюдаются значительно чаще.

Клинически диализная остеопения характеризуется выраженным болевым синдромом и многочисленными переломами, медленно подвергающимися консолидации.

Для диагностики остеопении большое значение наряду с рентгенологическими имеют радио- и рентгеноденситометрические методы, позволяющие контролировать минеральную плотность костной ткани.

При вторичном гиперпаратиреозидизме чаще, чем при остеомалации, обнаруживаются отложения фосфорнокислых солей кальция в мягких тканях, различных органах, стенках сосудов. К выпадению солей предрасполагают увеличение содержания в сыворотке больных фосфора, когда произведение концентраций кальция и фосфора превышает 75, гипермагниемия, алкалоз, развивающийся во время гемодиализа, локальное повреждение тканей.

S. Contiguglia и соавт. (1973) показали, что кальцификаты мягких тканей и сосудов состоят из кристаллов гидроксиапатита, тогда как в мышцах, сердце и легких обычно находят аморфные микрочастицы кальция, магния и фосфора. Различный состав кальцификатов, возможно, обусловлен местными тканевыми факторами — концентрацией водородных ионов, магния, кальция и фосфора. Выпадение кристаллов гидроксиапатита сопровождается выраженной фиброзной реакцией, а аморфные кристаллы кальция, магния и фосфора ее не вызывают. В периферических сосудах кальцификаты обнаруживаются преимущественно в медиальной оболочке в отличие от атеросклеротических изменений, локализующихся в интиме. Чаще всего подвергаются кальцификации лучевая, локтевая артерии, сосуды голени, стопы и кисти.

Кальцификация сосудов может затруднять установку артериовенозного шунта и создавать дополнительные трудности при пересадке почки. Артериальные кальцификаты медленно рассасываются после субтотальной паратиреоэктомии и у больных с хорошо функционирующим трансплантатом.

Кальцификаты в легких или мышце сердца обычно не выявляются при рентгенологическом исследовании, но в ряде случаев могут вести к тяжелым и даже смертельным осложнениям.

Так, R. Henderson и соавт. (1971) описали больного 27 лет с ХПН, умершего от нарушения ритма сердца, у которого кальцификаты были обнаружены на вскрытии в проводящей системе миокарда. K. Devasoathan и соавт. (1976) наблюдали у 35-летнего больного массивную кальцификацию легких, сопровождавшуюся выраженной дыхательной недостаточностью.

Отложения фосфорно-кальциевых солей в коже вызывают сильнейший зуд, исчезающий только после паратиреоэктомии. Отложения солей кальция в конъюнктиве и роговице на фоне сопутствующего воспаления дают картину красных глаз (red eye), впервые описанную G. Berlyne (1967). Отложение солей кальция около суставов может вызывать ограничение их подвижности, сопровождается явлениями тендовагинита. Чаше всего кальциевые депозиты обнаруживают вокруг суставов фаланг, предплечья, в области лопаток, локтя и т. д. Помимо фосфорнокислых солей кальция, в околосуставных тканях могут откладываться кристаллы мочевой кислоты (вторичная подагра) и пирофосфата кальция (псевдоподагра), что сочетается с хондрокальцинозом. Псевдоподагру диагностируют при обнаружении в синовиальных клетках включений пирофосфата, при ХПН она встречается чаще, чем предполагали.

Гемодиализ не устраняет нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костной патологии у больных с терминальной уремией и при некоторых обстоятельствах может способствовать их усугублению. Коррекция электролитного дисбаланса, включающая поддержание на близком к нормальному уровню содержания кальция и фосфора в сыворотке, подавление гиперактивности паратиреоидных желез, лечение ренальной остеодистрофии и метастатической кальцификации является важнейшим мероприятием, в конечном итоге определяющим возможности медицинской и трудовой реабилитации больных.

Гиперфосфатемия нехарактерна для ранней стадии ХПН. С целью уменьшения гиперпаратиреоидной активности ее коррекция необходима у больных с выраженной уремией. Предупреждение гиперфосфатемии основано на уменьшении потребления фосфора, который содержится преимущественно в продуктах, богатых белком, и назначении препаратов, препятствующих всасыванию фосфата в кишечнике, в первую очередь гидроксид алюминия.

G. Maschio и соавт. (1974), назначая диету, содержащую 24—35 г белка, 30 ммоль с КФ от 25 до 3 мл/мин, поддерживали концентрацию фосфора в сыворотке, близкой к 1,3 ммоль/л. На этом фоне признаки усиленной резорбции кости наблюдались в 13% костных биоптатов, однако в 60% биоптатов имелись проявления остеомалиции и остеопороза. По мнению указанных авторов, они были следствием неадекватного потребления с пищей витамина D и ограничения белка.

Таким образом, ограничение потребления фосфора и, следовательно, белка, предупреждая гиперпаратиреоз способствует развитию остеомалиции и не может считаться корректирующим методом лечения гиперфосфатемии.

Большинству больных с гиперфосфатемией назначают гидроксид алюминия (2,3—3 г в день), образующую с фосфором нерастворимые комплексы, не всасывающиеся в кишечнике.

При лечении гидроксидом алюминия (болгарский препарат алмагель) следует избегать снижения концентрации фосфора в сыворотке менее 1 ммоль/л, так как это, с одной стороны, может привести к транзиторной гиперкальциемии, а с другой — вызвать резкую мышечную слабость. У некоторых больных прием гидроксиды алюминия вызывает запоры; описана даже перфорация кишки у больного, получавшего этот препарат [Salmon R. et al., 1978]. Имеются также указания [Alfrey A. et al., 1976] на то, что алюминий, накапливаясь в сером веществе мозга, способен вызывать деменцию у больных, находящихся на лечении гемодиализом. По-видимому, больным, как рекомендует G. Berglund (1976), для предупреждения гиперфосфатемии лучше вместо гидроксиды алюминия назначать гидроксид магния при использовании безмагниевого диализирующего раствора.

Одной из причин гиперфосфатемии при ХПН является вызванная ПГ резорбция костной ткани. Вследствие этого подавление активности паратиреоидных желез — обязательное лечебное мероприятие. Это достигается назначением кальция внутрь, использованием диализирующего раствора с высоким содержанием кальция, назначением метаболитов витамина D, субтотальной паратиреоэктомией.

Больным с КФ 10—20 мл/мин для поддержания положительного баланса кальция необходимо назначение 1 г элементарного кальция в день. При падении КФ ниже 10 мл/мин дневную дозу кальция нужно увеличить до 1,5 г. При использовании диализирующего раствора с содержанием кальция 1,6 ммоль/л и полноценной в отношении содержания белка диете больные должны принимать в день не менее 2 г [Goldsmith R. et al., 1975].

При назначении больным метаболитов витамина D обычное дневное потребление кальция (800 мг) достаточно для поддержания положительного или нейтрального баланса этого элемента. Чаще всего принимают внутрь карбонат кальция, содержащий в 1 г 380 мг элементарного кальция. Глюконат и лактат кальция содержат соответственно 8 и 12% элементарного кальция и не всегда хорошо переносятся больными. Хлорид кальция может усилить метаболический ацидоз.

Перед назначением препаратов кальция необходимо снизить концентрацию фосфора в сыворотке по крайней мере до 1,5 ммоль/л поскольку увеличение произведения концентраций кальция и фосфора выше 75 чревато развитием эктопической кальцификации.

При передозировке кальция и гиперкальциемии возможны тошнота, рвота, повышение артериального давления, усиление кожного зуда. Перечисленные симптомы быстро исчезают пос-

ле перерыва в лечении или уменьшения дозы препарата. Исключение представляет панкреатит, который нередко наблюдается при гиперкальциемии и у больных с нормальной функцией почек, например при первичном гиперпаратиреозидизме.

Переход кальция во время гемодиализа через полупроницаемую мембрану — линейная функция градиента кальция, который представляет собой разность между содержанием кальция диализирующего раствора (весь ультрафильтруемый) и ультрафильтруемого кальция сыворотки. На перенос кальция дополнительно влияют скорость кровотока через гемодиализатор и концентрация фосфора в сыворотке; ее повышение тормозит поступление кальция из диализирующего раствора.

Использование диализирующего раствора с содержанием кальция менее 1,5 ммоль/л вызывает падение концентрации ионизированного кальция в сыворотке, усиливает фиброзный остит, приводит к отрицательному кальциевому балансу с ежедневной потерей его в среднем  $321 \pm 76$  мг [Asad S. et al., 1979].

В настоящее время в большинстве центров гемодиализа используют диализирующий раствор, содержащий 1,6—1,9 ммоль/л кальция. На этом фоне у больных наблюдается положительный баланс кальция, не происходит снижения общего кальция тела, отмечается падение уровня ПГ в сыворотке и в некоторых случаях улучшение состояния скелета.

Использование диализирующего раствора с более высокой концентрацией кальция не имеет ощутимых преимуществ в отношении подавления секреции ПГ, влияния на скелет и пр., но существенно повышает постдиализную гиперкальциемию [Ducke T. et al., 1977].

Основными показаниями к назначению больным с уремией метаболитов витамина  $D_3$  или дигидротрахистерина (ДТС) служат выраженная ренальная остеодистрофия как у детей, так и у взрослых и гипокальциемия вследствие субтотальной паратиреозтомии. Вначале активные метаболиты витамина  $D_3$  применяли у больных с преобладанием признаков остеомаляции, поскольку эти препараты способны корригировать свойственный уремии дефект минерализации [Eastwood J. et al., 1974]. Работы последних лет свидетельствуют о том, что производные витамина  $D_3$  эффективны и при фиброзном остите. У детей назначение производных витамина  $D_3$  предупреждает деформацию скелета и сравнительно безопаснее, чем у взрослых, поскольку у детей реже развивается эктопическая кальцификация.

Перед началом лечения производными витамина  $D_3$  необходима коррекция уровня фосфора в сыворотке, поскольку они, повышая всасывание этого элемента в желудочно-кишечном тракте, увеличивают в конечном итоге производство концентраций кальция и фосфора, что чревато развитием эктопической кальцификации. У больных с достаточной функцией почек метаболиты витамина  $D$  вследствие подавления активности пара-

тиреоидных желез способствуют уменьшению экскреции фосфора с мочой и тем самым гиперфосфатемии.

Вторым важным условием успешной терапии является сбалансированное потребление кальция. При избыточном поступлении кальция не успевает ассимилироваться скелетом, что приводит к гиперкальциемии с соответствующей клинической симптоматикой. Следует помнить, что кальций и фосфор усваиваются скелетом в определенном соотношении и снижение уровня фосфора в сыворотке может тормозить усвоение кальция и приводить к гиперкальциемии. В связи с этим больным, получающим метаболиты витамина D, не рекомендуют дополнительно назначать кальций, а соотношение кальция и фосфора в диете должно составлять 1:1.

Больные должны получать минимальные дозы метаболитов витамина D, способные нормализовать баланс кальция и вызвать улучшение гистологического строения кости. Поскольку эти прямые показатели действия препаратов не всегда доступны определению, о тералевтическом эффекте лечения судят по изменению уровня кальция и фосфора и концентрации ПГ в сыворотке. Указанные изменения проявляются не сразу и необходимо выждать по крайней мере 3—4 нед, прежде чем повысить дозу витамина D. Некоторые авторы рекомендуют продлевать этот период до 2 мес. При появлении признаков минерализации скелета дозу витамина D нужно снизить, поскольку скорость усвоения кальция костной тканью уменьшается. Этот момент наступает у больных в разное время, поэтому чрезвычайно важно следить за динамикой кальция, фосфора и активностью щелочной фосфатазы в сыворотке.

Лечение витамином D прекращают при достижении концентрации кальция в сыворотке более 2,74 ммоль/л или если произведение концентраций кальция и фосфора превысит 75. Замечено, что гиперкальциемия часто развивается тогда, когда начинает снижаться активность щелочной фосфатазы, что служит показателем нормализации состояния скелета. В дальнейшем больные должны получать небольшие поддерживающие дозы витамина D в связи с тем, что явления остео дистрофии могут рецидивировать.

Крайне осторожно витамин D следует назначать больным с уремией, получающим консервативное лечение, поскольку развивающаяся кальцификация ткани почек может существенно ухудшить их функцию [Christiansen C. et al., 1978].

В настоящее время витамин D<sub>3</sub> или D<sub>2</sub> в чистом виде сравнительно редко применяют для лечения ренальной остео дистрофии. Если нет других препаратов, то первоначальная доза витамина D<sub>3</sub> составляет 50 000 ЕД (1,25 мг). В дальнейшем в течение 4—8 нед дозу повышают у некоторых больных до 500 000 ЕД (12,5 мг). Поддерживающую дозу 10 000 ЕД (0,25 мг) назначают ежедневно или через день. Больные с остео дистрофией, получающие противосудорожные препараты, часто резистентны

к лечению как витамином D<sub>3</sub>, так и ДТС и 1 $\alpha$ -гидроксиколекальциферолом (1 $\alpha$  ОНD<sub>3</sub>), требующими гидроксилирования в печени, поскольку противосудорожные препараты нарушают этот процесс. ДТС — синтетическое соединение, не нуждающееся в гидроксилировании в почечной ткани.

М. Кае и соавт. (1970), М. Кае и S. Sagar (1972) показали, что ДТС в дозе 0,25—0,375 мг в день увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике и улучшает состояние костной ткани у больных с фиброзным остеоитом. А. Нилл и соавт. (1975) при назначении ДТС по 0,25 мг в течение 7—20 мес 21 больному с уреимией и остеомаляцией у 10 отмечали улучшение и у 4 наступило полное излечение остеоидистрофии. Одновременно у больных возрастала мышечная сила и не усиливалась эктопическая кальцификация.

25-Гидроксиколекальциферол (25ОНD<sub>3</sub>) улучшает у больных уреимией абсорбцию кальция в кишечнике, снижает уровень ПГ и щелочной фосфатазы и положительно влияет на состояние костной ткани в случаях преобладания как остеомаляции, так и фиброзного остеоита. Улучшение абсорбции кальция наблюдается и у бинефрэктомированных больных [Rutherford E. et al., 1975]. Это означает, что терапевтическим действием обладает сам 25ОНD<sub>3</sub> или он превращается в непочечные метаболиты, действующие аналогично 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Лечебные дозы 25ОНD<sub>3</sub> колеблются от 25 до 500 мкг/сут, что, возможно, отражает различие в скорости деградации этого соединения в печени. При передозировке даже у больных после бинефрэктомии 25ОНD<sub>3</sub> способен вызвать гиперкальциемию, которая благодаря кумулятивному эффекту, увеличению периода деградации и другим моментам может персистировать в течение 1 нед и более после отмены препарата. Лечение 25ОНD<sub>3</sub> имеет несомненные преимущества перед применением витамина D<sub>3</sub> и ДТС, особенно у больных, получающих противосудорожную терапию, у которых нарушено гидроксилирование витамина D в печени.

Имеются данные [Eastwood J. et al., 1976; Nielsen H. et al., 1977] о том, что уровень 25ОНD<sub>3</sub> значительно снижен у больных с преобладанием остеомаляции. Небольшие дозы препарата можно использовать для профилактики этого осложнения.

А. Вrickman и соавт. (1974) одними из первых использовали для лечения уреимической остеомаляции 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Препарат в дозе 0,14—0,27 мкг/сут увеличивал абсорбцию кальция в кишечнике у здоровых, но у больных уреимией давал аналогичный эффект только при повышении дозы до 0,68—2,7 мкг/сут. На фоне повышения уровня кальция в сыворотке у больных снижалась концентрация ПГ и уменьшались костные проявления фиброзного остеоита.

О благоприятном действии препарата при длительном лечении уреимической остеопатии сообщают К. Ahmed и соавт. (1978) и другие исследователи.

1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> имеет несомненное преимущество перед остальными метаболитами при лечении ренальной остеоидистрофии, так как не только повышает абсорбцию кальция, но и нормализует структуру кости и увеличивает мышечную силу. Как и 25ОНD<sub>3</sub>,



его можно использовать у больных, получающих антиконвульсанты. Наконец,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  не кумулирует, а при развитии гиперкальциемии отмена препарата уже через несколько дней приводит к снижению сывороточного кальция до нормальных цифр.

Получение натурального  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  связано со значительными техническими трудностями. Синтез  $1\alpha\text{OHD}_3$ , аналога витамина  $\text{D}_3$ , уже имеющего гидроксильную группу в положении 1 и не нуждающегося в гидроксильровании в ткани почек, открыл широкие возможности его применения при ренальной остеодистрофии. Как и естественные метаболиты витамина  $\text{D}_3$ ,  $1\alpha\text{OHD}_3$ , превращаясь в печени в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , нормализует абсорбцию кальция у больных с уремией и его уровень в сыворотке приводит к снижению в крови концентрации ПГ и активности щелочной фосфатазы, положительно влияет на гистологические и рентгенологические признаки остеопатии, уменьшает выраженность миопатического синдрома. Препарат можно применять внутривенно, но чаще его назначают внутрь в суточной дозе от 0,5 до 2 мкг на срок 14 мес и более. Препарат эффективен при различных формах остеопатии, но, по-видимому, особенно показан в случае преобладания фиброзного остейта [Pierides A. et al., 1978].

Больным, у которых  $1\alpha\text{OHD}_3$  остается неэффективным, показано применение  $25\text{OHD}_3$ , способствующее в этих случаях новообразованию кости и увеличению фронта минерализации [Fornier A. et al., 1979].

Другие производные витамина  $\text{D}_3$  — 24,25-дигидроксихолекальциферол, 5,6-трансколекальциферол, 5,6-транс-25-гидроксихолекальциферол не нашли широкого применения в клинике. Наоборот, имеются данные о том, что 24,25-дигидроксихолекальциферол в дозе 16 и 64 мкг/сут не улучшает всасывания кальция у больных с уремией [Szymendera J. et al., 1978].

Больным с ХПН у которых терапевтическими методами не удается прекратить развитие остеодистрофии, показана субтотальная паратиреоэктомия. Другими показаниями к операции являются персистирующая гиперкальциемия, ишемические некрозы кожи и тканей, непереносимый кожный зуд. При зуде рекомендуется сначала испробовать консервативное лечение — повышение концентрации кальция в диализирующем растворе, холестирамин [Silverberg D. et al., 1977] и другие методы, а только при отсутствии эффекта прибегать к паратиреоэктомии. Однако ишемические некрозы служат показанием к немедленному оперативному вмешательству.

Гиперкальциемия (концентрация кальция в сыворотке выше 2,74 ммоль/л), сохраняющаяся в течение 3 мес у больных, не получающих метаболитов витамина  $\text{D}_3$ , не потребляющих избыточного количества кальция и не использующих диализирующий раствор с высоким его содержанием, признак вторичного гиперпаратиреоидизма и показание к операции. Особенно это отно-

сится к больным, подготовленным к пересадке почки, поскольку в посттрансплантационном периоде гиперкальциемия может усилиться.

У больных с прогрессирующей, несмотря на лечение, остеодистрофией концентрация кальция в сыворотке сохраняется на верхней границе нормы, уровень фосфора в сыворотке высокий, произведение концентраций кальция и фосфора у этих больных превышает 65. Небольшие дозы метаболитов витамина D резко усиливают гиперкальциемию. В этих условиях залогом успешного лечения является паратиреоэктомия. Обычно во время операции удаляют 3 из 4 паратиреоидных желез, а иногда и часть оставляемой железы. Немедленно после операции у больных резко падает уровень кальция в сыворотке (у больных, получающих препараты витамина D, это снижение может задержаться на несколько дней), что иногда сопровождается тетапией, нередко с множественными переломами костей.

В связи с этим в послеоперационном периоде больным назначают кальций (до 4—6 г элементарного кальция), препараты витамина D: ДТС (иногда до 2 мг) или  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (по 0,5—2 мкг в день), чтобы поддерживать уровень кальция в сыворотке не ниже 2 ммоль/л, сеансы гемодиализа проводят против диализирующего раствора с высоким содержанием кальция (2 ммоль/л). Стремятся избегать резких изменений pH во время гемодиализа, поскольку алкалоз способствует судорожному припадку. Непосредственно после операции снижается концентрация фосфора в сыворотке, что требует уменьшения дозы гидроксида алюминия. Сохраняющийся низкий уровень фосфора (менее 1,3—1,6 ммоль/л) в сыворотке замедляет реминерализацию скелета.

Первые 6 мес после операции содержание кальция и фосфора в сыворотке нужно исследовать еженедельно. Дозы кальция и препаратов витамина D со временем можно уменьшить.

Сразу после удаления паращитовидных желез у больных исчезают боли в костях и увеличивается мышечная сила. Рентгенологические признаки фиброзного остейта, а также метастатическая кальцификация исчезают в течение нескольких месяцев. У больных с массивной эктопической кальцификацией вследствие резорбции кальцификатов уровень кальция в сыворотке после операции поддерживается близким к нормальному даже без соответствующей терапии.

Уменьшению очагов эктопической кальцификации способствует фосфонат натрия — синтетический аналог пирофосфата; его можно назначать и больным, которым паратиреоэктомия не показана [Zucchelli P. et al., 1978].

## ИММУНОЛОГИЯ НЕФРИТОВ

На современном этапе знаний ведущее значение в патогенезе ГН придается иммунологическим нарушениям. Предположение о роли иммунологических механизмов возникло еще в начале века на основе экспериментальных исследований и клинических наблюдений случаев нефрита после латентного периода у больных, перенесших скарлатину. Современные концепции выделяют два иммунопатогенетических механизма, ведущих к повреждению почечной ткани. Оба они связаны с образованием антител. Это действие специфических антител против ткани почки, против клубочковой базальной мембраны (БМ) и действие иммунных комплексов, в состав которых входят внеклубочковые антигены и антитела к ним. Дифференцировка этих типов в клинической нефрологии производится в основном по данным иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Дальнейшее повреждение клубочка осуществляется посредством активации комплемента, хемотаксиса лейкоцитов, их дегрануляции с высвобождением лизосомальных ферментов, внутрисосудистой коагуляции. Помимо гуморальных механизмов иммунитета, все большее значение сначала в трансплантационной, а затем и в клинической нефрологии придается клеточным механизмам.

### ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ВЫЗВАННЫЙ АНТИТЕЛАМИ К КЛУБОЧКОВОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ

**Экспериментальные модели.** Воспроизведение ГН с помощью гетерологичной антипочечной сыворотки впервые было предложено в 1900—1901 гг. русским ученым В. К. Линдеманом, который иммунизировал морских свинок тканью почек кроликов и вводил кроликам полученную нефротоксическую сыворотку. В дальнейшем эта экспериментальная модель была детально изучена в 1933—1934 г. Masugi с именем которого и связывается чаще нефротоксический нефрит (крыса — утка — крыса). Первая (гетерологичная) фаза болезни начинается немедленно (через несколько минут) после введения сыворотки и является результатом отложения чужеродных противопочечных антител на БМ клубочков (например, овечьих антител на БМ кроликов); вторая фаза (аутологичная) начинается через несколько дней, когда образуются собственные противопочечные антитела против чужеродного белка (кроличьи антитела против овечьего гамма-глобулина), происходит их связывание и фиксирование в почках антигеном и развитие тяжелого пролиферативного ГН с полудуниями и облитерацией клубочков. Эта модель широко используется в нефрологии; в последнее время для получения нефротоксического нефрита применяется очищенная БМ клубочков.

Другая модель нефрита, вызванного антителами к БМ клубочков, предложенная Steblay J. основана на введении гетерологичной БМ. При этом образуются антитела, в том числе и реагирующие с собственной БМ. В этих моделях ГН при иммунофлюоресцентном исследовании ткани почек антитела, ответственные за развитие нефрита, распределяются вдоль БМ клубочков линейным путем; при электронной микроскопии выявляются лишь небольшие электронно-плотные депозиты вдоль эндотелиальной стороны БМ.

Модели ГН, вызываемого с помощью антител, очень искусственны, такой механизм едва ли может быть основой спонтанных болезней. Однако эти модели доказывают, что поражение клубочков может быть вызвано циркулирующими антителами и гамма-глобулин, представляющий собой антитела, ответственные за болезнь, распространяется линейно вдоль БМ клубочков, что можно легко выявить иммунофлюоресцентным методом.

### Гломерулонефрит, вызванный антителами к клубочковой базальной мембране, в клинике

Детальное изучение этого типа нефрита имеет большое значение для экспериментальной нефрологии и понимания путей иммунологического повреждения вообще. Идентификация ГН, вызванного антителами в клинической практике проводится в основном по результатам иммунофлюоресцентного исследования, выявляющего линейное отложение антител. Лишь у небольшой части больных нефрит развивается таким путем. Это синдром Гудпасчера, протекающий с поражением почек и легких и часть случаев быстро прогрессирующего злокачественного ГН полулуниями. По данным F. Dixon и C. Wilson (1975), основанным на изучении 2540 биопсий почек, среди случаев, остающихся достаточно активными, чтобы определить иммунологические реагенты, лишь 7% были вызваны антителами к клубочковой БМ. Линейные отложения IgG изредка сочетаются с линейными отложениями IgA; аналогичные отложения при синдроме Гудпасчера отмечают и вдоль альвеолярной БМ.

В большинстве случаев антитела к клубочковой БМ обнаруживаются и в сыворотке: F. Dixon и C. Wilson выявили циркулирующие антитела к БМ у 55 из 64 больных с линейным отложением иммуноглобулинов в клубочках, J. Hamburger и соавт. (1975) — у 19 из 198 больных с различными заболеваниями почек (в том числе у 4 с синдромом Гудпасчера).

Пути, ведущие к появлению антител к БМ, малоизвестны. Обсуждаются возможности появления перекрестно реагирующих антител в результате микробной инфекции (грипп A<sub>2</sub>) или изменения микробным агентом антигенных свойств собственной БМ.

Антитела к клубочковой БМ часто сочетаются с антителами к канальцевой БМ. У некоторых больных выявлены антитела только к канальцевой БМ — в почечных трансплантатах, а также у больных с метициллиновым интерстициальным и с первичным тубулоинтерстициальным нефритом.

Элюирование IgG из клубочковой БМ показало, что он обладает специфичностью по отношению к ней; введение 6 мг элюированного IgG внутривенно человекуобразным обезьянам вызывает у них тяжелый нефрит. Антитела в сыворотке обычно циркулируют недолго — несколько недель или месяцев. Это заставляет думать, что иммунологический стимул также проходя-

щий; если трансплантация почки проводится после исчезновения циркулирующих антител, то рецидива ГН в трансплантате не наблюдается. Антитела циркулируют лишь короткое время и эффективны терапевтические мероприятия, направленные на быстрое снижение их уровня (плазмаферез, массивная иммуносупрессия).

## ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

**Экспериментальные модели.** Классическая модель иммунокомплексного ГН — поражение почек при сывороточной болезни [Dixon F., 1958]. Острая сывороточная болезнь вызывается однократным введением гетерологичной сыворотки или чужеродного сывороточного белка. Через несколько дней (при введении крысам бычьего сывороточного альбумина — через 7 дней) в циркуляции появляются антитела против чужеродного белка, затем они соединяются с антигеном, образуя иммунные комплексы. Иммунные комплексы довольно быстро удаляются из циркуляции ретикулоэндотелиальными клетками, однако часть их откладывается вдоль клубочковой БМ, вызывая воспаление через те же системы медиаторов, что и антитела, специфичные по отношению к ткани почек. Повреждение клубочков при этом бывает преходящим; если чужеродный белок больше не вводится, клубочки быстро возвращаются к норме.

Хроническая сывороточная болезнь [Dixon F., 1961] вызывается длительным ежедневным введением небольших количеств чужеродного белка. Поражение клубочков при этом зависит от интенсивности образования антител. У животных с умеренным их количеством (при остающемся небольшом избытке антигена) образующиеся комплексы персистируют в циркуляции и приводят к характерному клубочковому поражению. Если у животных не происходит антителообразования, или образуется их избыток, то клубочковое поражение не развивается; если вводить антиген в чрезмерном избытке, то комплексы растворяются.

При иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживают зернистые или глыбчатые отложения иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны, при электронной микроскопии — многочисленные электронно-плотные депозиты по сторонам БМ (субэндотелиальные субэпителиальные) и в ее толще.

Другой моделью иммунокомплексного нефрита с экзогенными антигенами является ГН при некоторых персистирующих вирусных инфекциях (спонтанных или индуцированных) с отложением в клубочках в составе иммунных комплексов вирусного антигена. Лучше всего изучен прогрессирующий хронический ГН при вирусной инфекции мышей — лимфоцитарном хориоменингите, а также при инфицировании вирусом молочной дегидрогеназы.

Имеются модели иммунокомплексного ГН и с эндогенными антигенами. Это в первую очередь нефрит у новозеландских мышей, в развитии которого основная роль принадлежит ядерным антигенам.

Имунокомплексный нефрит Хеймана вызывается введением аутологичной или гомологичной почечной ткани с адьювантом. Аутоантитела при этом направлены против белка, в норме присутствующего в клетках канальцевого эпителия. Как и в моделях с экзогенными антигенами, иммунные комплексы локализуются в клубочках из-за своих физических свойств, а не из-за иммунологической специфичности, направленной против составных частей клубочка. В этой модели экспериментального ГН большую роль играют и клеточные иммунные механизмы [Сура В. В., 1970].

## Имунокомплексный гломерулонефрит в клинике

Большая часть иммунных нефритов человека (70—80%) носит иммунокомплексный характер. Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в мезангиуме и (или) в стенке клу

бочковых капилляров. В отличие от ГН, вызванного антителами, отложения иммуноглобулинов зернистые или глыбчатые. Среди иммуноглобулинов преобладают IgG, реже встречаются IgM и еще реже IgA; в  $\frac{2}{3}$  случаев обнаруживаются и компоненты комплемента. Такие же иммунологические механизмы могут иметь значение и в развитии поражения канальцев, в возникновении интерстициальных нефритов с отложением иммунных комплексов вдоль канальцевой БМ, в сосудах. Гранулярные депозиты IgG и комплемента вдоль канальцевой БМ и в прилегающей интерстициальной ткани часто обнаруживаются у больных волчаночным нефритом, нередко в сочетании с интерстициальными мононуклеарными воспалительными инфильтратами.

Недавно доказано, что гранулярный тип иммунных депозитов в клубочках возникает вследствие не только отложения циркулирующих иммунных комплексов, но и их локального (*in situ*) образования [Couser W. et al., 1978; Van Dammer, 1978]. В последнем случае иммунные комплексы образуются путем связывания циркулирующих антител с антигеном, который или является структурным элементом нормального клубочка или отложился здесь ранее [Golbus S., Wilson C., 1979]. Отложение антигена в значительной степени зависит от свойств самого клубочка: захвата антигена мезангиальными клетками, электростатического заряда, биохимических, антигенных и, возможно, фильтрационных свойств капиллярной стенки.

Мезангиальные и субэндотелиальные депозиты могут возникать в результате как отложения циркулирующих иммунных комплексов, так и их локального образования [Kijlstra et al., 1978]. Однако при введении ранее образованных иммунных комплексов никогда не удается получить их субэпителиальной локализации. Механизм локального образования, очевидно, единственный для субэпителиальных депозитов при экспериментальной мембранозной нефропатии у крыс [Couser W., 1978]. Субэпителиальные депозиты в этом случае возникают после связывания циркулирующих антител с антигеном, который является составной частью нормальной капиллярной стенки, но иммунологически перекрестно реагирует с антигеном щеточной каемки проксимальных канальцев [Van Dammer B. J. et al., 1978]. Мембранозную нефропатию удается получить простым введением антител к антигену щеточной каемки (пассивная модель нефрита Хеймана у крыс).

В части случаев иммунные комплексы обнаруживаются и в сыворотке. О существовании иммунных комплексов можно косвенно судить по гипокомplementемии, антикомplementарным свойствам сыворотки, присутствию криоглобулинов. Для выявления иммунных комплексов в сыворотке используют различные, большей частью весьма сложные методы, основанные на физико-химических свойствах комплексов — осаждение полиэтиленгликолем, аналитическое ультрацентрифугирование, ультрацентрифугирование в градиенте плотности сукрозы, гельфиль-

трация или основанные на способности иммунных комплексов дополнительно связывать комплемент. Наиболее чувствительны, особенно в случае применения радиоизотопных методов, определение  $C_{1q}$ , связывание бычьего конглоутинина, использование комплементсвязывающих свойств культуры человеческих лимфобластов линии Raji, которые не имеют на своей поверхности иммуноглобулинов, но содержат рецепторы для  $C_{3b}$  и  $C_{3d}$ .

Иммунные комплексы обнаруживаются различными методами в сыворотке больных ГН в  $1/5$ — $1/3$  случаев [Johnson A., 1975; Rossen R. et al., 1976], при волчаночном нефрите — несколько чаще и в больших количествах. В наших наблюдениях иммунные комплексы были выявлены в сыворотке у 22 из 61 больного хроническим ГН и у 18 из 24 больных волчаночным нефритом. Отмечается корреляция между обнаружением иммунных комплексов в сыворотке и активностью нефрита [Ooi J. et al., 1977]; редкость их выявления, возможно, связана с периодичностью образования.

Недавно иммунные комплексы были обнаружены и у детей со стероидочувствительным НС [Levinsky R. et al., 1978], у которых другие доказательства иммунной природы минимальны (основное доказательство — эффективность иммунодепрессивной терапии; обсуждается и роль IgE). Размер комплексов был значительно меньше, чем при СКВ, и в отличие от нее они не связывали  $C_{1q}$ .

Улучшение методов определения иммунных комплексов может оказать помощь в назначении таких терапевтических мероприятий, как иммуносупрессия, плазмаферез, а возможно, и иммуносорбция.

Мало изучены факторы, способствующие отложению иммунных комплексов в тканях. Очевидно, имеют значение размер иммунных комплексов (большие комплексы быстрее удаляются мезангиальными клетками, что снижает их нефритогенность), avidность антител, изменение сосудистой проницаемости, ослабление фагоцитоза.

О размере иммунных комплексов можно судить по их преимущественной локализации. Так, в мезангии откладываются большие комплексы (образованные в избытке антител) или состоящие из антигенов большого размера или больших иммуноглобулинов (IgM).

Неясны и факторы, определяющие тот или иной гистологический ответ на отложение иммунных комплексов; наблюдения на экспериментальных моделях [Dixon F., Wilson C., 1976] показывают, что для гистологического ответа большее значение имеют интенсивность и время отложения иммунных комплексов, чем их состав. Нефритогенность может зависеть и от физико-химических свойств иммунных комплексов, например большие комплексы лучше удаляются мезангиумом, что снижает их нефритогенность.

Накапливаются данные о роли механизма локального образования иммунных комплексов при ГН человека. Ввиду значи-

Тельного сходства иммуногистохимических и клинических признаков мембранозной нефропатии человека и ее экспериментальной модели у крыс предполагают, что механизмы их развития также аналогичны. Ряд факторов действительно подтверждает, что субэпителиальные иммунные комплексы при мембранозной нефропатии могут возникать *in situ*. Однако в отличие от экспериментальной модели в образовании этих депозитов, вероятно, участвуют не только канальцевый, но и другие антигены, способные неиммунологическим путем связываться с капиллярной стенкой. Имеются данные о возможности неиммунного связывания свободной ДНК с клубочковой БМ *in vitro*, когда добавление анти-ДНК антител приводило к локальному образованию иммунных комплексов в БМ.

С клинической точки зрения важен вопрос о составе иммунных комплексов, приближающий нас к выяснению этиологии ГН. В каждом случае иммунокомплексного ГН надо тщательно искать возможные антигены — клинические и лабораторные признаки инфекций, неоплазм, эндогенные аутоантигены. Состав иммунных комплексов определяется иммуногистохимическими методами или исследованием элюатов из БМ. Однако антигены, входящие в состав иммунных комплексов, известны пока лишь для небольшой части случаев ГН.

Среди эндогенных антигенов первыми следует назвать ядерные антигены, роль которых в патогенезе волчаночного нефрита доказана. Установлено также значение антигенов щитовидной железы, почечных канальцев, опухолей.

S. O'Regan и соавт. (1976) описали 20-летнюю больную аутоиммунным тиреоидитом, у которой развился мембранозный ГН с НС; при иммунофлюоресцентном исследовании в составе иммунных комплексов, помимо IgG и фракций комплемента, были выявлены два антигена щитовидной железы. Описано много больных тиреоидитом, у которых нефрит развился на фоне лечения радиоактивным йодом, т. е. развитие этого вида иммунокомплексного нефрита может быть ускорено терапевтическими манипуляциями, повреждающими щитовидную железу и способствующими высвобождению тиреоглобулина.

Антигены щеточной каемки канальцев выявлены у ряда больных мембранозным ГН [Naguse T. et al., 1976], а также у больных серповидноклеточной анемией с нефритом. Наконец, при опухолях легкого, толстой кишки, при меланоме нередко развивается мембранозный ГН; при этом в клубочках выявляются антигены опухолей [Couser W. et al., 1974; Kaplan B. et al., 1976]. Удаление опухоли может вести к ремиссии нефрита.

Для профилактики и лечения нефрита важно знание экзогенных антигенов, обнаруживаемых в почечных клубочках — бактериальных, паразитарных, лекарственных, вирусных.

Среди бактериальных антигенов в клубочках обнаружены антигены стрептококка у части больных острым ГН (чаще при исследовании в ранних стадиях болезни), в случаях нефрита при затяжном септическом эндокардите, а также стафилококка и пневмококка.



М. Sato и соавт. (1979) обнаружили антиген золотистого стафилококка в почках 4 из 11 больных ГН, у которых в сыворотке определялись антитела к этому антигену. J. Forrest и соавт. (1977) исследовали почки 3 больных, умерших от пневмонии, вызванной клебсиеллой; у 2 из них была микрогематурия, у одного признаки поражения почек отсутствовали. У всех 3 больных при иммунофлюоресцентном исследовании в клубочках выявлены гранулярные отложения полисахаридных антигенов капсулы клебсиеллы.

В ряде случаев нефрита при малярии, токсоплазмозе, шистосомозе в клубочках находят соответствующие антигены. R. Hendricke R. и A. Adeniyi (1979) выявили антигены малярийного плазмодия в клубочках почек в  $1/3$  случаев НС при четырехдневной малярии. При заражении 103 бабуинов шистосомозом [Houba V. et al., 1977] у 62 развился нефрит с отложением иммунных комплексов в клубочках, у 6 из них — тяжелый диффузный ГН с обнаружением антигена в клубочках.

Учащаются лекарственные нефриты, при которых в клубочках находят d-пеницилламин, золото, ртуть.

Особый интерес представляет обнаружение в клубочках вирусных антигенов. В единичных случаях острого ГН в клубочках выявлены вирусы Коксаки В [Bureh J., 1969], омикорнавирусы [Sutherland J., Mardiney M., 1973], вирус Эпштейна — Барр [Sonnabend 1974]. Антигены вируса Эпштейна — Барр обнаружены в составе иммунных комплексов в некоторых случаях ГН при лимфоме Беркитта [Oldstone M. et al., 1974].

K. Streitman и соавт. (1977) описали 2 случая ОПН в сочетании с тяжелым энцефалитом, вызванным вирусом герпеса. Выделенным вирусом заразили кроликов: у 12 из 29 выявлены вирурия, у 8 из 10 исследованных кроликов обнаружен вирусный антиген в почках, у 9 из 19 — отложения иммуноглобулина на БМ клубочков.

Привлекает внимание связь ГН с австралийским антигеном. При мембранозном и мембранозно-пролиферативном ГН неясной этиологии Hb<sub>s</sub>Ag-антиген достаточно часто выявляется в сыворотке — от 6,8% [Lagrué G., 1974] до 20% [Vos G. et al., 1974] и в почках — до 31% [Conte I., Fournier G., 1975] и даже в 56% случаев [Brzosko W. et al., 1974].

У больных вирусным гепатитом или циррозом печени нередко развивается ГН; при этом в составе иммунных комплексов в клубочках обнаруживается австралийский антиген.

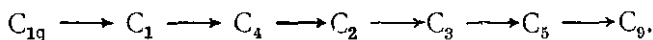
Обнаружение антигенов в составе клубочковых иммунных комплексов, а в ткани почек вирусных включений у больных волчаночным нефритом и у ряда больных хроническим ГН, развитие нефрита при экспериментальных вирусных инфекциях позволяет думать о вирусной этиологии части случаев ГН. С теоретической точки зрения вирусы, присутствующие в организме годами (или всю жизнь), могли бы быть идеальным источником антигенного материала, способного вызвать иммунокомплексную болезнь.

Антитела в составе иммунных комплексов чаще всего выявляются как IgG, реже IgM, еще реже IgA. Лишь при некоторых формах гематурических нефритов (IgA-нефропатия и поражение почек при геморрагическом васкулите) среди иммуноглобулинов в клубочках преобладают IgA (при этом они могут выявляться и в коже). К этим формам близок и нефрит при алкогольных поражениях печени, когда наряду с высоким содержанием IgA в сыворотке находят и иммунофлюоресценцию IgA в клубочках. Иногда в клубочках определяется и IgE как например, в 30 из 85 случаев, изученных McPhaul J. J. и соавт. (1974).

## СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Снижение уровня комплемента в сыворотке при остром ГН было описано W. C. Gipp в 1914 г. В 1935 г. С. E. Kellett впервые предположил, что гипокомплементемия является результатом реакции антиген—антитело, происходящей в тканях. В дальнейших многочисленных исследованиях было показано, что в части случаев ГН снижен уровень комплемента или его отдельных фракций в сыворотке (гипокомплементарные нефриты); в  $2/3$  случаев ГН в почечных клубочках обнаруживают отложения  $C_3$  или других компонентов комплемента. Фиксированный комплемент (в частности, его  $C_3$ -фракция) играет значительную роль в повреждении почечных клеток. В клубочках обнаружены рецепторы к  $C_3b$ , возможно, способствующие связыванию иммунных комплексов [Moran J. et al., 1977]. Экспериментальные исследования подтвердили патогенетическую роль комплемента, показав, что в гетерологической фазе нефрита Масуги истощение комплемента (действием яда кобры) вызывает снижение протеинурии.

Активация комплемента может идти двумя путями—классическим и альтернативным; оба пути ведут к активации  $C_3$ , который в этом отношении является главным компонентом системы комплемента. При классическом пути IgG и IgM активируют сначала ранние компоненты системы— $C_{1q}$  и  $C_1$ , затем в присутствии ионов магния и кальция идет активация остальных компонентов системы. Схематически этот путь можно представить следующим образом:



Активация комплемента этим путем приводит к снижению всех 11 компонентов. Во время активации  $C_3$ — $C_9$  высвобождаются белки с воспалительной активностью—анафилотоксины, хемотаксические факторы, привлекающие нейтрофилы с их протеолитическими ферментами, вещества, обладающие сосудорасширяющими свойствами и повышающие сосудистую проницаемость.

Альтернативный (пропердиновый) путь пропускает три первых ранних компонента  $C_1$ ,  $C_4$  и  $C_2$  и начинается с потребления  $C_3$ ; его можно активировать не только антителами и иммунными комплексами, но и неиммунологическим путем. При этом в клубочках обнаруживают только  $C_3$  и иммуноглобулины и не находят  $C_1$ ,  $C_4$ . Возможно, что таким путем осуществляется развитие ГН с плотными депозитами. Этот путь могут активировать сложные полисахариды, бактериальные продукты, т. е. возможна их прямая нефритогенная роль. Обнаружение тех или иных фракций комплемента в клубочках позволяет судить о пути активации комплемента. Так, при волчаночном нефрите в клубочках обнаруживают  $C_3$  в сочетании с иммуноглобулинами и ранними компонентами системы ( $C_{1q}$  и  $C_4$ ), что говорит об

Таблица 4 Изменения основных компонентов системы комплемента при различных путях его активации

Компоненты	Классический путь		Альтернативный путь	
	в сыворотке	в ткани почек	в сыворотке	в ткани почек
C <sub>1q</sub>	↓		N	
C <sub>1</sub>	↓		N	
C <sub>4</sub>	↓	+	N	
C <sub>2</sub>	↓		N	
C <sub>3</sub>	↓	+	↓	+
C <sub>5</sub> — C <sub>9</sub>	↓	+	↓	+
C <sub>3</sub> NeF	—		+	

активации классического пути. При IgA-нефропатии, наоборот в клубочках находят C<sub>3</sub> без ранних компонентов, что свидетельствует об альтернативном пути активации.

Обнаружение пропердина в клубочках не позволяет разграничить пути активации комплемента, так как связанный с БМ C<sub>3b</sub>, который может присоединить пропердин, образуется и при классическом и при альтернативном путях активации.

У части больных с гипокомплементарным нефритом (обычно мембранозно-пролиферативным) в сыворотке имеется фактор, активирующий альтернативный путь, так называемый C<sub>3</sub>-нефритический фактор, природа которого точно не установлена. Предполагается, что это IgG, а возможно, аутоантитела, реагирующие с C<sub>3b</sub>-конвертазой.

В табл. 4 показаны изменения основных компонентов системы комплемента при классическом и альтернативном путях его активации.

Снижение комплемента в сыворотке наблюдается не при всех формах ГН и не коррелирует с отложениями C<sub>3</sub> в клубочках. Если C<sub>3</sub> выявляется в клубочках почти при всех типах нефрита, то снижение комплемента — лишь при немногих. Это острый постстрептококковый ГН, волчаночный нефрит, нефрит при sepsis lenta, мезангиокапиллярный ГН, ГН при криоглобулинемии. При этих типах активация идет классическим путем и снижение сывороточного комплемента отражает обилие циркулирующих иммунных комплексов.

С точки зрения связи между снижением комплемента и ГН представляю интерес случая так называемой парциальной липодистрофии, сопровождающейся изменениями системы комплемента и часто сочетающейся с ГН. Эти изменения (снижение C<sub>3</sub> и присутствие в сыворотке C<sub>3</sub>-нефритического фактора) наблюдаются у больных и до развития нефрита, иногда в течение многих лет, возможно, предрасполагая к развитию ГН, создавая состояние иммунологической недостаточности, при котором и развивается иммунокомплексная болезнь.

Описаны больные с дефицитом какого-либо компонента системы комплемента, чаще всего  $C_2$ . Большинство больных с дефицитом  $C_2$  страдали СКВ, некоторые лица — мембранозным или мембранозно-пролиферативным ГН, геморрагическим васкулитом. Среди патогенетических путей, которые могут предрасполагать к развитию заболеваний у лиц с врожденным дефицитом  $C_2$ , обсуждается и роль комплемента как фактора естественной противовирусной защиты, или фактора, способствующего разрушению иммунных комплексов.

### КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Иммуногенез ГН долго изучали в основном с позиций нарушений гуморального иммунитета; в последние годы все большее внимание (отчасти в связи с развитием трансплантационной иммунонефрологии) начинают уделять реакциям клеточного иммунитета. В изучении клеточных механизмов при ГН можно выделить три направления: 1) количественное исследование популяций лимфоцитов; 2) ГН как иммунодефицитное состояние; 3) роль иммунокомпетентных лимфоцитов при ГН.

При активном ГН отмечается повышение содержания В-лимфоцитов (как процентное, так и абсолютное) соответствующее интенсивному гуморальному ответу с повышенным синтезом антител. В наших наблюдениях [Шилов Е. М. и др., 1978] при обострении ГН процентное содержание В-лимфоцитов (с поверхностными Ig-рецепторами) составило 16,5, абсолютное — 365 в  $1 \text{ мм}^3$  (у здоровых лиц — соответственно 9,7% и 173 в  $1 \text{ мм}^3$ ). Имеются указания, что у больных IgA-нефропатией повышено количество IgA-несущих В-лимфоцитов [Nomoto V. et al., 1979].

Т-лимфоциты — более сложная популяция, в которой выделяют ряд функционально различных групп: помощники-хелперы (способствующие образованию антител), супрессоры (подавляющие образование антител) и эффекторы, способствующие образованию киллеров с непосредственным цитопатическим действием.

При ряде заболеваний с иммунным (аутоиммунным) генезом снижается число Т-лимфоцитов в крови. При ГН количественный дефицит Т-клеток выражен не так резко. В наших наблюдениях у больных с обострением хронического ГН процентное содержание Т-лимфоцитов составило 43 (у здоровых лиц — 51,4), абсолютное — 865 в  $1 \text{ мм}^3$ , т. е. было нормальным (у здоровых лиц — 844 в  $1 \text{ мм}^3$ ). При волчаночном нефрите уменьшено количество Т-клеток, обладающих супрессорной активностью [de Horatius R. J. et al., 1978; Hamilton M. E., Winfield G. B., 1979]. У больных IgA-нефропатией снижена активность IgA-специфических супрессорных Т-клеток [Sakai H. et al., 1979].

Наряду с количественным дефицитом Т-клеток отмечается и недостаточность некоторых функций Т-лимфоцитов, выявляемая при стимуляции лимфоцитов неспецифическими раздражителями (бактериальные антигены, митогены). Роль гипопункции вилочковой железы с ранней потерей «тимического гормона» доказана в развитии нефрита у мышей линии NZB. Позже у них

резко уменьшается количество циркулирующих Т-клеток и снижается клеточный иммунитет.

Основываясь на данных о функциональной недостаточности лимфоцитов у больных ГН, D. Peters и P. Lachman в 1974 г. выдвинули гипотезу об иммунодефиците как возможной причине ГН. Причины Т-клеточного дефицита неясны. Обсуждается роль лимфоцитотоксических антител, вирусной инфекции. Так, показано, что вертикальная передача вирусной инфекции у новозеландских мышей сочетается с прогрессирующим снижением функции Т-супрессоров [Krakauer R. et al., 1976]. P. Hoffstein и соавт. (1977) на модели вирусного ГН (при лимфоцитарном хориоменингите) показали, что ГН сочетается с дефицитом Т-клеток, киллеров вируса, которые не могут элиминировать вирус; при введении зараженным мышам сингенных иммунных клеток селезенки (адоптивная иммунизация) вирус элиминировался из циркуляции и течение иммунокомплексного нефрита улучшалось. Авторы рассматривают адоптивную иммунизацию переносом клеток, как форму иммуностимуляции, приводящую к уменьшению клубочковых поражений.

В то же время лимфоциты больных ГН сенсibiliзирoваны к почечным антигенам (аналогично тому, как лимфоциты больных СКВ сенсibiliзирoваны к ядерным антигенам, больным гепатитом и циррозом печени — к печеночным и т. д.). Впервые E. Hess и соавт. (1962) установили роль лимфоидных клеток в патогенезе экспериментального ГН. Сенсibiliзация выявляется как прямым цитопатическим действием лимфоцитов в культуре почечной ткани, что впервые показано В. В. Сурой и Т. Г. Траяновой в 1966 г., так и в реакциях торможения миграции лейкоцитов [Траянова Т. Г. и др., 1974; Bendixen G., 1968] и бластотрансформации лимфоцитов [Ленчик В. И. и др., 1975]. По данным K. Euges и соавт. (1976), у большинства больных с минимальным НС отмечается сенсibiliзация лимфоцитов к гомогенату почки новорожденных, в основном содержащей канальцевый антиген, несколько реже — к антигену клубочковой БМ.

Среди больных, обследованных в нашей лаборатории за последние годы сенсibiliзация лимфоцитов к антигену клубочковой БМ (в реакции торможения миграции лейкоцитов) выявлена у 70,9% из 86 больных ГН Брайта и у 78,2% из 23 больных волчаночным нефритом [Савицкий С. Н., Гордовская Н. Б., 1980].

Предполагают, что активированные лимфоциты не только участвуют в извращенном иммунном ответе, но и выделяют какой-то сывороточный фактор, приводящий к повреждению клубочкового фильтра. G. Lague и соавт. (1975) выделили фактор, повышающий сосудистую проницаемость, из супернатанта культивированных с митогеном лимфоцитов больных ГН; введение супернатанта в почечную артерию крыс вызывало у них протеинурию. О возможном влиянии клеточных механизмов на клубочковую проницаемость говорят и наблюдения, касающиеся больных с лимфогранулематозом и НС, у которых после удале-

ния или облучения лимфатических узлов быстро наступала ремиссия НС. Однако R. Trompeter и соавт. (1977) показали, что фактор, повышающий сосудистую проницаемость, могут выделять лимфоциты и здоровых людей.

Пока мало известно об иммунологических процессах, происходящих на территории клубочка. Преобладание мононуклеарных клеток в клеточных инфильтратах, которые выявляются в клубочках при многих формах ГН человека, предполагает роль клеточных иммунных реакций. Об этом же говорит высокий процент лимфоцитов в клеточном осадке мочи [Козловская Л. В. и др., 1976]. Исследования механизмов развития и состава мононуклеарных инфильтратов при экспериментальном ГН показали, что гиперклеточность, возникающая при остром сывороточном нефрите, обусловлена поступлением в клубочки циркулирующих мононуклеарных клеток, преимущественно моноцитов и в меньшей степени лимфоцитов [Hunsicke L. G. et al., 1979]. Развитие протеинурии в этой модели непосредственно совпадает с накоплением в клубочках моноцитов. Аналогичные результаты получены при хроническом сывороточном нефрите; при этом степень и продолжительность протеинурии прямо коррелируют с выраженностью моноцитарной инфильтрации [Holdsworth S. R. et al., 1980]. Образованные *in vitro* иммунные комплексы, введенные внутривенно, откладывались в мезангиуме, но не вызывали заметных гистологических изменений; при одновременном введении Т-клеток, сенсibilизированных к антигену иммунного комплекса, развивалась мезангиальная пролиферация в результате поступления мононуклеарных клеток из циркуляции; предполагают, что взаимодействие Т-клеток с антигенами ИК приводит к активации моноцитов с развитием клеточной реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [Bhan J., 1979]. Не исключено, что в повреждении клубочков участвуют и клетки-киллеры (К-клетки). Местные клеточные механизмы — способность мезангиальных клеток и мононуклеаров фагоцитировать иммунные комплексы, фибрин, обломки клеток — играют большую роль в репарации повреждения клубочков. Таким образом, на современном этапе доказана роль иммунологических механизмов в патогенезе нефрита. Однако многие вопросы остаются неясными: каковы пусковые механизмы иммунологических сдвигов, являются ли иммунологические сдвиги первичными или ответом на какой-либо экзогенный фактор, каковы взаимоотношения клеточных и гуморальных механизмов в патогенезе так называемого липоидного нефроза.

Мало изучен вопрос о причинах хронизации ГН, о механизмах персистенирования. Одной из причин является, очевидно, постоянное поступление антигена при недостаточной для его полной элиминации системе антител. Этим можно объяснить развитие лекарственного пеницилламинового ГН, а также нефрита при хронической вирусной инфекции и при постоянном высвобождении из поврежденных клеток аутоантигена. Прекращение

поступления антигена (например, удаление пораженного клапана с последующим протезированием при эндокардите) может привести к обратному развитию нефрита. Возможно, что в перестроении нефрита большая роль принадлежит и клеточным механизмам.

## Глава 8

### ВИРУСЫ И ПОЧКИ

Этиология гломерулонефрита (ГН), особенно хронического, изучена недостаточно. Наблюдения последних лет свидетельствуют, что причиной его является не только стрептококковая инфекция, как полагали ранее. В литературе описаны случаи острого ГН, когда при тщательном обследовании больных доказательств в пользу стрептококковой этиологии заболевания выявить не удалось [Bates C. et al., 1957; Alexander E. A., 1965, и др.]. В то же время описываются малярийные, пневмококковые, стафилококковые, лепрозные ГН с обнаружением в клубочках почек соответствующих антигенов.

У большинства взрослых больных, страдающих первично-хроническим ГН, не имеется указаний в анамнезе на перенесенный острый ГН, с которым можно было бы связать развитие хронического заболевания почек.

Недостаточно изучена и этиология широко распространенной инфекции мочевых путей. Это в первую очередь относится к так называемым абактериальным формам мочевых инфекций, когда при посеве мочи роста микрофлоры не наблюдается, но тем не менее патологический процесс прогрессирует.

Некоторые исследователи считают, что в развитии заболеваний почек неясной природы определенная роль принадлежит вирусной инфекции, острой или латентной. Предположение о возможной связи вирусных инфекций с заболеваниями почек у человека высказано давно. Однако изучение этиологической роли вирусов при заболеваниях почек у человека в должном объеме не проводилось, в первую очередь в связи с техническими трудностями, возникающими при выделении и идентификации вирусов.

Предполагают, что вирусы могут вызвать поражение почек разными путями. 1. Повреждение почек может развиваться в результате аккумуляции и размножения вирусов в почечной ткани. При этом вирусы могут непосредственно повреждать почечную ткань или оказывать повреждающее действие через образующиеся в процессе вирусного заболевания токсические продукты а также через освобождающиеся клеточные ферменты.

2. Действуя как собственно антигены или путем изменения антигенных свойств тканей, вирусы могут спровоцировать аутоиммунные процессы. Не исключено, что некоторые вирусы своим антигенным свойствам сходны со структурными компонентами

нентами почечной ткани. Иммунный ответ на эти вирусы может привести к синтезу антител, перекрестно реагирующих с почечной тканью.

3. Как очаговый раздражитель вирусы могут способствовать инфицированию почек бактериями.

4. Бактериальная инфекция вне почек может активировать вирусы, находящиеся в латентном состоянии в почках.

Определенными доказательствами роли вирусов в этиологии болезней почек являются наблюдающиеся у человека случаи поражения почек при острых вирусных инфекциях и возможность развития ГН у животных при наличии у них острой или хронической вирусной инфекции.

### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Вирурия описана при многих общих вирусных заболеваниях, таких, как паротит, корь, краснуха, герпес, грипп, полиомиелит, болезни, вызываемые аденовирусом, вирусами Коксаки В, ЕСНО-9 и др. Клинически выраженные изменения со стороны почек при острых вирусных инфекциях наблюдаются редко. Преходящие изменения обнаруживаются при заболеваниях, вызываемых вирусом Коксаки В, эхо-вирусом типа 6 и 9, аденовирусом, а также у больных гриппом или инфекционным паротитом, гепатитом А. Чаще всего эти изменения характеризуются преходящим снижением функции почек, реже — умеренно выраженной протеинурией, эритроцитурией.

Наиболее четкая связь острой вирусной инфекции с поражением почек прослежена при инфекции Коксаки В<sub>4</sub>, ЕСНО-9, инфекционном паротите.

G. E. Burch и H. L. Colcolough (1969) описали больного 45 лет, который умер от панкреатита, вызванного вирусом Коксаки В<sub>4</sub>. У больного, помимо поражения сердца, отмечались протемнурия, гематурия, прогрессирующее ухудшение функции почек. На вскрытии выявлен очаговый ГН с гиперклеточностью и гиалинизацией клубочков почек. При иммунофлюоресцентном исследовании в клубочках и интерстиции почек обнаружен антиген вируса Коксаки В<sub>4</sub>.

Возможность поражения почек при острой вирусной инфекции Коксаки В<sub>4</sub> подтверждают экспериментальные исследования. G. E. Burch и S. C. Sup (1968) при иммунофлюоресцентном исследовании почек мышей, инфицированных вирусом Коксаки В<sub>4</sub>, обнаружили специфический Коксаки В<sub>4</sub>-вирусный антиген и гамма-глобулин в клубочках почек через 6—8 нед после инфицирования. Гистологическое исследование почек показало наличие гиперклеточности клубочков и очаговые некрозы в канальцах почек. Из некротизированных участков мозгового слоя почки был идентифицирован антиген вируса Коксаки В<sub>4</sub>.

Вирусы ЕСНО, как и многие вирусы Коксаки, вызывают гриппоподобные заболевания, протекающие нередко с явлениями менингита, менингоэнцефалита.



Во время эпидемии, вызванной вирусом ЕСНО 9, А. В. Sabin и соавт. (1958) наблюдали у 50% больных микрогематурию и у 10% небольшую протеинурию. Изменения мочи отмечались лишь в период лихорадки. В дальнейшем был описан острый ГН, подтвержденный морфологически [Yussoglu A. M. et al., 1966] у 2 близнецов с инфекцией ЕСНО 9. У больных в течение 1 нед наблюдались небольшая протеинурия, микрогематурия.

Возможность развития острого ГН как следствия вирусной инфекции ЕСНО 9 подтверждена в эксперименте G. E. Vugsh и соавт. (1968). Острый ГН, в ряде случаев подтвержденный морфологически, описан у человека также при инфекции ЕСНО 9, аденовирусной инфекции, ветряной оспе, гепатите А. При инфекционном паротите наблюдались случаи фатального ГН.

K. Streifman и соавт. (1977) описали развитие острой почечной недостаточности у 2 детей с клиническими признаками тяжелого энцефалита, вызванного инфекцией вирусом Herpes simplex типа 1. Возможность поражения почек этим вирусом была подтверждена этими же авторами в эксперименте: при инфицировании новозеландских кроликов-альбиносов вирусом Herpes simplex типа 1 антиген его удалось обнаружить в почке у 8 из 10 животных, а IgG был найден на базальной мембране клубочков у 9 из 19 животных.

Несмотря на то что острые вирусные инфекции могут вызывать патологические изменения со стороны почек, они редко становятся причиной прогрессирующего заболевания. Исключение составляет своеобразное острое вирусное заболевание, вызываемое вирусом из группы арбовирусов — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, при которой поражение почек наблюдается как правило, и нередко сопровождается значительными нарушениями их функциональной способности. Морфологически в почках определяются острый тубулярный некроз, геморрагии. В большинстве случаев болезнь заканчивается выздоровлением. Перехода заболевания почек в хроническую форму не отмечается.

Обсуждается также возможная этиологическая роль острой вирусной инфекции в развитии синдрома Гудпасчера и гемолитико-уремического синдрома, сопровождающихся тяжелым поражением почек.

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК**

Хроническая вирусная инфекция у животных нередко приводит к развитию хронического ГН, во многом напоминающего ГН человека. J. Hotchin и D. Collins (1964) впервые показали, что инфицирование новорожденных мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита приводит к развитию хронической вирусной инфекции, способствующей возникновению ГН. M. V. Oldstone и F. Y. Dixon (1971) установили, что у хронически инфицированных мышей вирус лимфоцитарного хориоменингита циркулирует в крови как комплекс вирусный антиген — антитело, а почки содержат большое количество антигена лимфоцитарного хориоменингита.

тарного хориоменингита, антител к нему и комплемента. При морфологическом исследовании почек мышей были обнаружены изменения, характерные для хронического ГН.

Хроническое инфицирование мышей лактатдегидрогеназным вирусом также приводило к развитию ГН, но менее тяжелого и в значительно меньшем проценте случаев, чем при инфицировании животных вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

Поражения почек, подобные хроническому мембранозному ГН или волчаночному нефриту человека, наряду с другими системными проявлениями заболевания (кумбсоложительная гемолитическая анемия, спленомегалия, лимфаденопатия, наличие в сыворотке крови антинуклеарного фактора) спонтанно развиваются у новозеландских мышей линии NZB и гибридных мышей линии NZB/NZW. Возможность переноса болезни от больных животных здоровым с помощью свободных от клеток фильтратов позволяет предполагать вирусную этиологию заболевания [Mellors R. C., Huang C. J., 1966]. У новозеландских мышей удалось наблюдать вирусоподобные частицы в лимфоидных клетках, почках, вилочковой железе, селезенке, во внеклеточных пространствах. По внешнему виду частицы были сходны с типом С вируса мышиной лейкемии.

Роль вирусной инфекции в развитии системного заболевания с поражением почек у новозеландских мышей косвенно подтверждается эффективностью противовирусных препаратов [А. А. Матулис и др., 1979].

Болезнь алеутских норок, близкая системной красной волчанке (СКВ) человека, при которой одним из наиболее значительных органных поражений является прогрессирующий ГН, также относится к заболеваниям вирусной этиологии. D. D. Porter и A. E. Larsen (1967) в своих экспериментальных исследованиях получили доказательства, что вирус алеутской болезни норок циркулирует в кровотоке больных животных в виде комплексов вирусный антиген — антитело, подобно тому как это имеет место, в частности, у мышей, инфицированных лактатдегидрогеназным вирусом или вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

Болезнь алеутских норок может быть перенесена с мочой, кровью, экстрактами тканей, взятыми от больных животных. Так, через 1—3 нед после введения здоровым норкам гомогената селезенки естественно инфицированной норки D. D. Porter и соавт. (1969) отметили очень высокие титры вирусов в тканях, а в сыворотках крови — антитела к вирусным антигенам, которые достигли особенно высокого уровня к концу 2-го месяца после инфицирования. К этому времени у 12 из 14 животных были обнаружены гистологические признаки ГН с гранулярными отложениями в клубочках почек IgG и комплемента.

Отложения гранулярных депозитов вдоль стенок капилляров клубочков и в мезангиуме находят также при таких заболеваниях вызываемых вирусами, как холера свиней, лошадиная ане-

мия. Циркулирующие иммунные комплексы вирусный антиген—антитело найдены при инфицировании мышей вирусом саркомы Moloney. При всех этих заболеваниях наблюдается развитие ГН, в ряде случаев как одно из проявлений генерализованного васкулита [Oldstone M. B. A., Dixon F. J., 1971; Banks K. L. et al., 1972]. У собак известен аденовирусный ГН [Wright N. G. et al., 1971, 1973].

Полученные доказательства роли вирусной инфекции в этиологии прогрессирующего ГН у животных позволяют предполагать этиологическую роль вирусов в развитии хронических форм ГН и у человека [Суходольская А. Е., Голигорский С. Д., 1973; Burch G. E., Sun S. C., 1968; Howard R. J., Balfour H. H., 1975; Eknoyan G., Dillman R. O., 1978]. Особенно важное значение в развитии хронических заболеваний почек у человека придается латентной вирусной инфекции, установлению которой могут способствовать частые случаи вирусной инфекции в детстве и на протяжении всей жизни человека. Большой объем крови, протекающей через почки (до 20% сердечного выброса), при виремии, наблюдающейся при острых вирусных инфекциях, нередко может способствовать фиксации вирусов в ткани почек, тем более что почечная ткань является хорошей питательной средой для многих вирусов.

Показано, что у обезьян уровень латентной вирусной инфекции в почках очень высок [Пилле Э. Р. и др., 1961]. Попытки выделить вирус из почечной ткани человека также не оказались безрезультатными. М. Benyesh-Melnick и соавт. (1964) при исследовании культуры клеток почечной ткани 84 умерших детей, не страдавших заболеваниями почек, выделили 3 типа цитомегаловируса, 3 типа аденовируса, вирус кори, ветряной оспы, Коксаки В., G. E. Burch и соавт. (1969) обнаружили антиген вируса Коксаки В<sub>4</sub> в почках в 11 из 104 вскрытий.

Эти авторы предполагают, что вирусы, находящиеся в почках человека в латентном состоянии, при различных заболеваниях, в том числе и при стрептококковых инфекциях, а также при условиях, неблагоприятных для организма, способны вызвать острые и хронические заболевания почек.

К настоящему времени получены данные, в определенной степени подтверждающие возможность развития у человека хронического ГН вирусной этиологии.

В. Combes и соавт. в 1971 г. описали больного 53 лет с посттрансфузионным гепатитом и персистенцией в сыворотке крови НВ<sub>s</sub>Ag у которого через 1 год после начала заболевания печени развилось поражение почек. Морфологически выявлен мембранозный ГН; при иммунофлуоресцентном исследовании в клубочках почек обнаружен НВ<sub>s</sub>Ag, локализованный, подобно распределению IgG и С<sub>3</sub>.

В дальнейшем поражение почек у больных хроническим гепатитом, циррозом печени с персистенцией в сыворотках крови НВ<sub>s</sub>Ag, а в ряде случаев и определенным на базальной мембране клубочков депозитов НВ<sub>s</sub>Ag, С<sub>3</sub> и иммуноглобулинов, было описано и другими авторами.

Поражение почек не является большой редкостью и у детей, инфицированных (как правило, внутриутробно) цитомегаловирусом. Заболевание клинически может проявляться картиной латентного ГН, иногда нефротического синдрома [Матвеев М. П., 1976].

У некоторых лиц с заболеваниями почек, подобно больным СКВ, вирусная этиология которой широко обсуждается, обнаруживаются вирусоподобные включения.

A. D. Datsis (1972) при исследовании биоптата почки 14-летнего мальчика, страдающего хроническим латентным ГН, в цитоплазме эндотелиальных клеток выявил плотные округлые образования. Внутри этих образований были обнаружены маленькие округлые тельца, имеющие на продольных срезах трубчатое строение. J. Variety и соавт. (1973) при электронно-микроскопическом исследовании биоптата почек выявили интраэндотелиальные вирусоподобные частицы у  $\frac{1}{4}$  больных с минимальными гломерулярными изменениями, у  $\frac{1}{4}$  больных с мембранозной нефропатией, почти у  $\frac{1}{3}$  больных с мембранозно-пролиферативным ГН и у  $\frac{1}{6}$  больных с острым ГН. В то же время J. M. B. Bloomworth и W. D. Shep (1970) в цитоплазме эпителия капилляров клубочков наблюдали вирусоподобные включения в 62% биоптатов почек больных системной красной волчанкой и только в 2,4% биопсий при болезнях почек другой этиологии.

Изучение состояния противовирусного иммунитета при ГН у человека в сравнении с больными волчаночным нефритом выявило изменения, в значительной степени сходные при обоих заболеваниях.

C. V. Wilson и F. J. Dixon (1973) обнаружили, что у больных ГН, подобно больным волчаночным нефритом, повышен среднегеометрический титр антител к вирусу краснухи, парагриппа III типа. Мы также исследовали некоторые показатели противовирусного иммунитета (содержание противовирусных антител в сыворотках крови, интерференообразование) у больных хроническим ГН в сравнении с больными СКВ [Филимонова Р. Г. и др., 1977; Тареева И. Е. и др., 1978, 1979].

Титры противовирусных антител исследовали в РТГА с антигенами кори, приппа А<sub>2</sub> и В, парагриппа I, II и III типов, в РСК — с антигеном аденовируса. Контрольную группу составили доноры того же возраста. Во всех группах наиболее часто выявлялась противокоревая активность. Однако если у доноров титр противокоревых антител 1:128 и выше наблюдался лишь в 6,2% случаев и средний титр был равен 1:41, то при СКВ процент больных с такими титрами составил 45 и средний титр был 1:335 (табл. 5).

При хроническом ГН титры противокоревых антител оказались также высокими: у 43% больных титр антител был 1:128 и выше, средний титр 1:471. Аналогичные закономерности выявлены в отношении антител к вирусам гриппа А<sub>2</sub>, парагриппа III типа.

Таким образом, у больных хроническим ГН и системной красной волчанкой выявлены одинаковые закономерности в изменении гуморального противовирусного иммунитета. Особенно интересен тот факт, что у больных хроническим ГН средний

Таблица 5. Средний титр антител к вирусным антигенам при хроническом ГН и СКВ

Нозологическая форма	Средние титры антител к антигенам						
	аденовируса	кори	гриппа А <sub>2</sub>	гриппа В	парагриппа типа		
					I	II	III
Хронический ГН	1:0,06	1:471	1:107	1:9	1:18	1:28	1:300
СКВ	1:4	1:335	1:80	1:2	1:14	1:16	1:382
Контроль	1:27	1:41	1:12	1:0,4	1:4	1:6	1:20

титр антител к вирусу кори оказался таким же высоким, как и у больных СКВ, в этиологии которой коревому антигену отводится существенная роль [Жданов В. М. и др., 1975].

Образование интерферона — одного из важнейших факторов неспецифического противовирусного иммунитета у больных хроническим ГН, как у больных СКВ, по нашим данным, значительно снижено.

Показатели интерферонсинтезирующей активности лейкоцитов периферической крови при хроническом ГН и СКВ оказались значительно ниже, чем в группе доноров: средний геометрический титр лейкоцитарного интерферона у больных СКВ был равен 1:4,0, у больных хроническим ГН — 1:3,5, у практически здоровых лиц — 1:34. Средние геометрические величины титров интерферона сыворотки при СКВ и хроническом ГН составили 1:2,7 и 1:2,3 соответственно, т. е. также оказались сходными и были в 3 раза ниже средней геометрической величины (1:7) титров интерферона в сыворотках доноров.

### РОЛЬ ВИРУСОВ В РАЗВИТИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

Изучению роли вирусов в развитии инфекции мочевых путей посвящены немногочисленные исследования. При попытках выделить вирусы из мочи больных большинством авторов получены отрицательные результаты, что может быть связано с несовершенством вирусологических методов исследования. Однако описаны и положительные результаты с выделением из мочи вируса Herpes simplex, аденовирусов [Jensen M. M. et al., 1965; Nergman E. C., 1967].

М. А. Mulson и R. В. Belse (1976) при обследовании двух групп детей больных геморрагическим циститом (абактериальная пиурия) в Японии и США установили, что в 51% случаев в первой группе и в 23% — во второй возбудителем заболевания были аденовирусы типа 11 и 21. Вирусные антигены удалось выявить методом иммунофлюоресценции в клетках слущенного эпителия мочевого пузыря. G. Numazaki и соавт. (1968) также наблюдали геморрагический цистит, вызванный аденовирусом (тип 2), с повышением в крови титра антител к данному вирусу. Титры аденовируса в мочевых осадках были выше, чем в надосадочной жидкости из мочи, что позволяет предположить тесную связь вируса с клеточным детритом.

Высказывается также мнение, что вирусы могут способствовать созданию в почках условий, благоприятствующих их инфицированию бактериями. D. R. Ginder (1964), в частности, показал, что внутрибрюшинное заражение мышей аденовирусом увеличивает вероятность заболевания животных пиелонефритом при последующем внутривенном введении мышам кишечной палочки.

## **ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНЫМИ ТРАНСПЛАНТАТАМИ**

У больных с почечными трансплантатами отмечается увеличение частоты и тяжести некоторых вирусных инфекций, особенно вызываемых вирусами герпетической группы (Herpes simplex, Herpes zoster, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр).

Учащение вирусной инфекции после трансплантации почек в большинстве случаев считается следствием обострения латентной вирусной инфекции, иногда, играющей этиологическую роль в развитии заболевания [Spenser E. S., 1975]. Однако, несомненно, возможно и новое инфицирование: в частности, показано, что вирус Эпштейна—Барр и цитомегаловирус могут быть занесены при переливаниях крови. Активизации латентной вирусной инфекции или распространению суперинфекции у больных с почечными трансплантатами скорее всего способствуют массивная иммунодепрессивная терапия и наличие в организме чужеродной ткани, что приводит к изменению иммунологических реакций.

Предполагается, что активная вирусная инфекция может способствовать отторжению трансплантата, развитию лимфопролиферативных заболеваний. Отмечена связь между отторжением трансплантата или ухудшением его функции и острой инфекцией, вызванной вирусом гриппа [Brigs J. D. et al., 1972], цитомегаловирусом [Lopez C. et al., 1974].

## **Глава 9**

### **ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Создание специализированных нефрологических отделений и центров гемодиализа расширило возможности обследования больных путем использования новых методов, число которых все увеличивается. Чрезвычайно важна правильная оценка того или иного метода, которая возможна только в результате совместного обсуждения специалистом в данной узкой области и клиницистом-терапевтом. И хотя в современных условиях диагностика болезней почек—процесс, нередко носящий комплексный ха-

ракти, первостепенная роль в нем все-таки принадлежит клиницисту.

Учитывая многочисленность применяемых методов, мы считаем важным выделение групп тестов, обязательных для повседневной практики в условиях стационара и поликлиники (в том числе при диспансерном наблюдении). При этом значение теста определяется его ценностью в плане получения максимальной информации для характеристики трех классических компонентов клинической практики — диагноза, прогноза и лечения.

Основываясь на признании современной нефрологической клиникой синдромно-нозологического принципа диагностики и учитывая опыт обследования более чем 3000 нефрологических больных в клинике, руководимой проф. Е. М. Тареевым, общий план обследования лиц, страдающих заболеваниями почек, можно представить следующим образом: 1) диагностика ведущего синдрома, совокупности синдромов; 2) установление нозологической формы, дифференциального диагноза; 3) определение степени активности нефропатии; 4) уточнение функционального состояния почек.

При первичном обследовании необходимо использование всех этих этапов, при динамическом наблюдении — главным образом третьего и четвертого.

Различаются следующие клинические синдромы поражения почек: а) мочево́й; б) нефротический; в) гипертонический; г) остонефритический; д) острой почечной недостаточности; е) хронической почечной недостаточности; ж) канальцевых нарушений.

Для диагностики ведущего синдрома (или совокупности синдромов) основными являются клиничко-лабораторные обследования. Мочево́й синдром обычно клинически протекает латентно (исключая случаи макрогематурии и массивной лейкоцитурии) и обнаруживается только лабораторными методами исследования мочи. Нефротический синдром имеет выраженные клинические проявления (в первую очередь, отеки). Для его диагностики важны лабораторные методы, включая биохимическое исследование крови, выявляющее гипопротеинемию при наличии большой протеинурии. Гипертонический синдром определяется повышением артериального давления; при этом важно обнаружить симптомы его злокачественности (исследование глазного дна, сердца). Остонефритический синдром характеризуется особенно яркой клиникой, которая возникает вследствие быстро развившегося отечно-гипертонического состояния, сопровождающегося значительными изменениями со стороны мочи (протеинурия, гематурия). Синдром острой почечной недостаточности проявляется длительной анурией (олигурией); биохимическое исследование крови (азотемия) лишь подтверждает диагноз. Синдром хронической почечной недостаточности может быть длительным стертым или вообще отсутствовать, поэтому для

ого диагностики приобретают весьма важное значение лабораторные методы, выявляющие концентрационную и азотовыделительную недостаточность почек. Синдром канальцевых нарушений может быть выявлен лишь лабораторными методами исследования.

Важный этап клинической диагностики — дифференциальный диагноз. В первую очередь дифференцируются ГН, пиело-нефрит, и амилоидоз, но следует помнить и о более редких нефропатиях таких, как волчаночный нефрит, поражение почек при системных васкулитах, миеломе, других диспротеинозах, рак почки, подагрическая почка и др.

Особое место занимает диагностика активности нефропатии. Этот этап клинического обследования больного особенно затруднителен, так как тесты активности нефропатии немногочисленны, а результаты их относительны.

### ЖАЛОБЫ, АНАМНЕЗ И ОСМОТР НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Жалобы.** Нефрологический больной нередко предъявляет мало жалоб, его самочувствие может длительное время оставаться удовлетворительным даже при распространенном воспалительном поражении почек. Этим объясняются случаи, когда больной впервые обращается к врачу уже при развернутой картине ХПН. Поэтому необходим активный целенаправленный расспрос.

Жалобы больных могут носить общий характер — слабость, снижение трудоспособности, похудание, раздражительность, ухудшение аппетита. Некоторые из них настолько нетипичны, что не возникает мысли о заболевании почек. Такой больной может находиться под наблюдением хирурга в связи с переломами костей, окулиста — из-за внезапно наступившей слепоты, ревматолога — по поводу артралгий или даже артритов (в том числе напоминающих подагру). Жалобы на головные боли, головокружение, сердцебиения с болями в области сердца, одышку часто возникают при гипертоническом синдроме, хотя возможно и длительное бессимптомное течение гипертензии (при реноваскулярной гипертензии — в 12—40% случаев).

Характерны жалобы на отеки, расстройство мочеотделения. Отеки обычно сочетаются с уменьшением диуреза — олигурией (диурез мене 500 мл). Резкое снижение (менее 200 мл в сутки) диуреза может быть вызвано проявлением истинной анурии (ОПН, острый ГН), острой задержки мочи (аденома, рак предстательной железы, парапроктит, заболевания центральной нервной системы, применение наркотиков, атропина, ганглиоблокаторов). Значительное увеличение диуреза — полиурия (более 2000 мл за сутки), особенно в сочетании с никтурией (преобладание ночного диуреза над дневным), обнаруженное при хроническом заболевании почек, указывает на ХПН и иногда длительно остается единственным ее проявлением. Возникновение



полиурии при ОПН, наоборот благоприятный признак, отражающий восстановление фильтрационной функции почек.

Жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание (дизурические явления) чаще связаны с инфекцией мочевых путей (цистит, уретрит, простатит), нарушением оттока мочи, прохождением по мочеточнику конкрементов, сгустков крови, некротических масс. Хроническая рецидивирующая дизурия — характерный (нередко единственный) симптом туберкулеза почки.

Изменение цвета мочи чаще всего обусловлено макрогематурией. Макрогематурия, возникающая вслед за почечной коликой, обычно наблюдается при нефролитиазе. Безболезненная, внезапно развивающаяся, часто обильная, со сгустками крови макрогематурия требует исключения опухоли почки. Макрогематурия может наблюдаться также при гломерулонефрите.

Лихорадка у нефрологических больных может быть признаком инфекции (например, лихорадка с частыми ознобами и профузными потами при остром или, реже, хроническом пиелонефрите, апостематозном нефрите), распада опухоли, иногда ГН при системных заболеваниях, лекарственных осложнений (лекарственная болезнь или инфекционные осложнения иммунодепрессивной терапии).

Длительный субфебрилитет наблюдается при туберкулезе почки. Рецидивирующая лихорадка с гематурией (часто макрогематурией) характерна для затяжного септического эндокардита, опухоли почки, системных васкулитов, болезни Берже и некоторых редких симптомов (синдром Гудпасчера, Мошковича). Паранеопластическое поражение почек также иногда сопровождается неспецифической лихорадкой.

Боли в поясничной области наблюдаются при обструкции мочеточников (конкрементом, сгустком крови, некротическими массами), растяжении почечной капсулы (при воспалительном процессе с отеком почечной ткани, подкапсульной гематоме), а также острой ишемии почечной ткани. Интенсивные приступообразные боли в пояснице (нередко по типу почечной колики) свойственны не только нефролитиазу, но и инфаркту почки, тромбозу почечных вен, апостематозному нефриту и паранефриту. Возникновение болей в пояснице в момент мочеиспускания — признак пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Тупые постоянные боли в поясничной области часто отмечаются при опухоли почки, обострении необструктивного хронического пиелонефрита. При остром и хроническом ГН болевой синдром наблюдается редко, что объясняется особенностями иннервации почечной паренхимы и стромы.

Диспепсические явления (тошнота, рвота, поносы) характерны для ХПН. Поносы могут наблюдаться и при нефротическом синдроме, а также при распространенном амилоидозе. Боли в животе могут быть при так называемом нефротическом кризе, тромбозе почечных вен, рецидивирующие — наблюдаются при нефропатиях, связанных с системными заболеваниями (периоди-

ческая болезнь, геморрагический васкулит, узелковый периартериит). Жалобы на кровоточивость десен, носовые кровотечения часты при ХПН.

**Анамнез заболевания.** Изучение анамнеза в первую очередь важно для нозологической и этиологической интерпретации нефропатии. Поражение почек часто развивается после охлаждения, простудного заболевания, стрептококковой инфекции (ангина, скарлатина), аллергических реакций (лекарственная, поствакцинальная), реже пищевая аллергия), токсикоза беременных, лечения препаратами золота, пеницилламином, противосудорожными средствами, применения гормональных контрацептивов, злоупотребления анальгетиками (фенацетин), алкоголем, наркотиками (героин).

У молодой женщины с типичной картиной «нефротического нефрита» выявление в анамнезе полиартрита, плеврита, лекарственной непереносимости, кожных изменений позволяет с большей вероятностью диагностировать «нефротическую маску» системной красной волчанки. Наличие ревматоидного артрита, особенно болезни Бехтерева, даже вне обострения, позволяет с большой вероятностью считать причиной протениурии у данной больной амилоидоз. Уточнение же особенностей суставного синдрома, часто ошибочно трактуемого как ревматоидный артрит, помогает расценить нефропатию, иногда уже с явлениями почечной недостаточности, как «подагрическую почку» с обнаружением затем гиперурикемии.

При изучении профессионального анамнеза следует обращать внимание на контакт с ионизирующей радиацией, углеводородами и органическими растворителями, тяжелыми металлами (ртуть, свинец, хром, медь, уран), аминоазосоединениями бензола, гемолитическими ядами (мышьяковистый водород, фенилгидразин, нитробензол).

Для трактовки генеза нефропатии имеют значение указания на развитие анурии (олигурии) после шока или коллапса, гемотрансфузии, рабдомиолиза, септического аборта, применения нефротоксичных медикаментов (антибиотики аминогликозидной группы).

При изучении анамнеза следует учитывать, что срок между появлением этиологического фактора и первыми клиническими проявлениями заболевания различен при разных нефропатиях: от нескольких дней (острый пиелонефрит, острый интерстициальный нефрит) до нескольких лет и даже десятилетий (вторичный амилоидоз, диабетическая нефропатия, фенацетиновый интерстициальный нефрит).

Знание семейного анамнеза больного необходимо для исключения наследственных нефритов, генетического амилоидоза, ту-булопатий и энзимопатий.

Наличие в семье больного протениурией родственников с многочисленными, типичными для периодической болезни лихорадочно-абдоминальными приступами помогает расценить эту протениурию практически в 100% случаев как проявление амилоидоза даже при отсутствии у этого больного классических признаков периодической болезни (фенотип II). И, наоборот, предположение о реноваскулярном генезе гипертензии становится более обоснованным при отсутствии данных о семейном характере гипертензии.

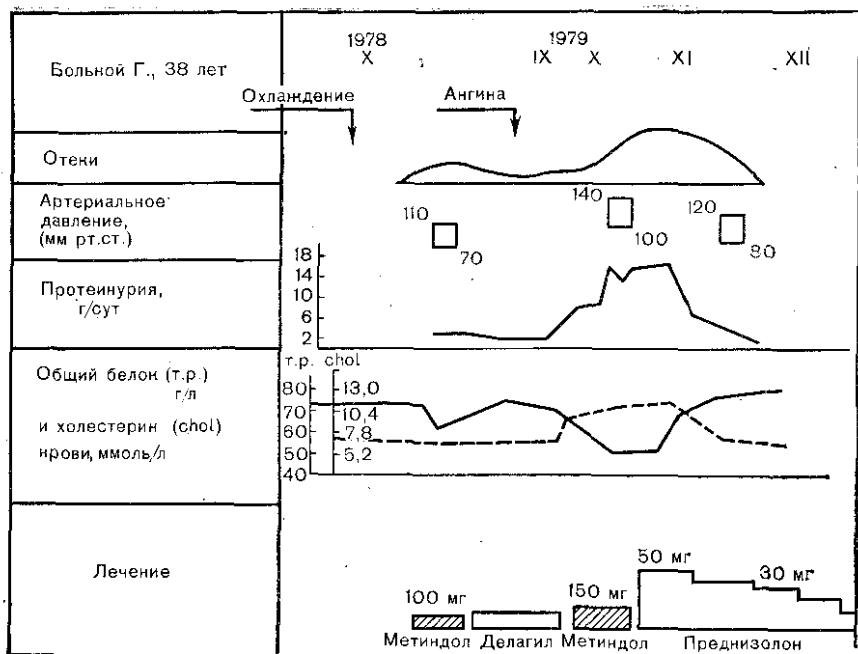


Рис. 30. Графическое изображение течения ГН нефротического типа, успешно леченного преднизолоном.

При анализе течения нефропатии следует учитывать: 1) динамику мочевого, нефротического и гипертонического синдромов, показателей концентрационной способности и фильтрационной функции почек; 2) наличие факторов, провоцирующих обострение заболевания; 3) применявшееся лечение (особенно иммунодепрессанты) с объективной оценкой его эффективности и осложнений.

По опыту клиники, руководимой Е. М. Тареевым, метод графического изображения анамнеза наиболее полно и объективно в хронологической последовательности отражает особенности течения заболевания у нефрологического больного. На рис. 30 приведен типичный пример: больной хроническим ГН, эффективно леченный глюкокортикоидами.

**Осмотр.** При осмотре больного могут быть выявлены различные варианты нарушения сознания. Нарушения сознания возможны и в начале развития нефропатии. Так, при остром ГН и нефропатии беременных могут наблюдаться возбуждение, кратковременные судорожные припадки с прикусыванием языка, нарушения зрения — так называемая почечная эклампсия, связанная с гипертоническим синдромом, гиперволемией и отеком мозга. Энцефалопатия сопровождается синдромом Мошковица. Тяжелый

## Рентгенологические и радиологические методы

Обзорный снимок почек позволяет выявить размеры почек, их расположение и контуры, а также тени конкрементов. Большое значение придается оценке размеров почек. При нарастающей почечной недостаточности нормальные размеры почек позволяют думать о сохраняющейся активности нефрита. Конкременты выявляются далеко не всегда (ураты), они могут быть замаскированы кишечными или костными тенями. Тени в проекции почек могут быть обусловлены камнями в желчном пузыре, обызвещенными мезентериальными лимфатическими узлами, кальцификатами поджелудочной железы или сосудов.

Четкость изображения на обзорном снимке во многом зависит от подготовки больного. Для очищения кишечника от каловых масс и газов рекомендуются очистительная клизма накануне обследования, карболен, настой ромашки, исключение на 2—3 дня продуктов, богатых углеводами и усиливающих брожение в кишечнике.

Внутривенная (экскреторная) урография — контрастирование тени почек, чашечно-лоханочной системы и мочевыводящих путей. На качество урограмм влияют: 1) состояние функциональной способности почек (при изостенурии и мочеvine крови более 13 ммоль/л тень чашечно-лоханочной системы выявляется плохо); 2) доза и скорость введения рентгеноконтрастного вещества.

Некоторые лекарственные препараты (в частности, пенициллин) могут уменьшать контрастирование за счет конкуренции с рентгеноконтрастным веществом.

Контрастирование тени почек (нефрограмма) позволяет судить о функциональном состоянии почек, их размерах и контурах. В норме тени почек расположены у взрослых лиц на уровне XI грудного — III поясничного позвонков, лоханка — на уровне II поясничного позвонка. Правая почка находится несколько ниже левой, более подвижна. Физиологическая подвижность почек (в положении лежа и стоя, на высоте вдоха и выдоха) по вертикали не превышает тела поясничного позвонка. Ось почки в норме направлена под углом  $20^\circ$  к продольной оси тела, параллельно оси чашечек. Длина тени почек 11—13 см, левая и правая не должны различаться более чем на 0,7—1,5 см.

Контрастирование чашечно-лоханочной системы значительно усиливается при частичной закупорке или сдавлении мочеточника. В связи с этим урография с компрессией является нефизиологичной, так как искажает детали строения чашечно-лоханочной системы.

Больным со сниженной функциональной способностью почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) более целесообразно производить инфузионную урографию, которая нередко позволяет заменить ретроградную урографию.

При оценке урограмм следует обращать внимание на: 1) размер, контуры, положение почки; 2) толщину ее паренхимы;

3) состояние чашечно-лоханочной системы и мочеточников. Толщина паренхимы — расстояние от наружного контура до сосочков пирамид — в средней части почки (2,5 см) несколько меньше, чем на полюсах (3—4 см). Изменение контура почки — бугристость — может быть обусловлено рубцами, опухолевыми образованиями; вариантом нормы может быть так называемая горбатая почка (чаще левая). При „горбатой” почке интерпапиллярная линия, соединяющая сосочки пирамид, идет параллельно наружному контуру, в то время как при опухоли эта линия сдвинута медиально.

Толщина паренхимы почки при нефритическом сморщивании уменьшается равномерно, при пиелонефрите — неравномерно.

Степень уменьшения паренхимы может быть оценена с помощью ренкортикального индекса (РКИ), который определяется отношением:

$$\frac{\text{длина чашечно-лоханочной системы} \cdot \text{ее ширина}}{\text{длина почки} \cdot \text{ее ширина}}$$

В норме этот индекс равен 0,37—0,4. Симптом Ходсона (неравномерность толщины паренхимы — ее уменьшение на полюсах по сравнению со средней частью), характерен для хронического пиелонефрита. У здоровых лиц все чашечки одинаково контрастированы. Свод чашечек (форникс) имеет округлую вогнутую форму с острыми углами. Шейки чашечек должны быть достаточно узкими ( $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  основания).

Изменения чашечно-лоханочной системы наиболее выражены при хроническом пиелонефрите, сосочковом некрозе, апостематозном нефрите, обструктивной нефропатии, туберкулезе почек.

При хроническом пиелонефрите ранними признаками являются снижение тонуса верхних мочевых путей, деформация чашечек (чаще верхних): уплощенность и закругленность углов форниксов, сужение и вытянутость шеек. В поздних стадиях отмечаются резкая деформация чашечек (колбовидные, грибовидные чашечки), их сближение, пиелоренальные рефлюксы, пиелоектазия.

Сосочковый некроз — некротический папиллит, осложняющий пиелонефрит, рентгенологически характеризуется при неполном отторжении сосочка дефектом наполнения чашечки, при полном его отторжении — кольцевидной тенью, окружающей почечный сосочек, „изъеденностью” сосочка и чашечки.

В диагностике апостематозного нефрита наибольшее значение имеют косвенные признаки: искривление позвоночника в сторону пораженной почки, отсутствие тени поясничной мышцы, обнаружение ободка разрежения вокруг тени почки (вследствие отека паранефрия). Наблюдаются умеренное увеличение тени почки и ее интенсивности с резким ограничением подвижности на высоте вдоха и выдоха, снижение экскреторной функции. В поздней стадии апостематозного нефрита отмечается значительное увеличение тени почки с выбуханием ее наруж-

ного контура, деформация и сдавление чашечно-лоханочной системы, резкое снижение экскреторной функции.

Обструктивная нефропатия, вызванная нефролитиазом, опухолью, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ретроперитонеальным фиброзом, в ранних стадиях проявляется гидронефрозом — расширением шеек чашечек; в дальнейшем деформируются все чашечки, развивается пиелэктазия с исходом в гидронефроз.

При туберкулезе почки обнаруживаются кальцификаты, деформация чашечек (нередко напоминающая сосочковый некроз) с плохим контрастированием чашечно-лоханочной системы на стороне поражения, выявляются полости (наиболее типичный признак), соединяющиеся с чашечно-лоханочной системой, однако это соединение может быть очень узким, незаметным.

Подозрение на опухоль почки может возникнуть при обнаружении значительного увеличения тени одной почки, выявлении „горбатой” почки (особенно правой, так как левая нередко имеет врожденную дольчатость), смещении оси чашечек по отношению к оси почки, ротации почки, смещении мочеточника. Сдавление чашечек, увеличение угла между ними (раздвигание), ампутация чашечек при сохраненной экскреторной функции почек наблюдаются в относительно ранней стадии объемного процесса. Грубая деформация, сдавление чашечно-лоханочной системы с резким снижением или даже отсутствием экскреторной функции говорят о далеко зашедшем опухолевом процессе. Дефекты наполнения чашечек часто обнаруживаются при некрозе мочеточного папиллите, могут быть связаны также с компрессией венозным или артериальным сосудом, либо заполнением чашечек сгустком крови, в связи с чем проведение урографии в момент массивной макрогематурии нецелесообразно.

Для диагностики реноваскулярной гипертонии используется методика серийной урографии с введением в течение 30—40 с 40—60 мл контрастного вещества. К рентгенологическим признакам реноваскулярной гипертонии относят обнаружение на стороне стеноза почечной артерии: 1) замедленного появления нефрограммы (на 1—3-й минуте); 2) более интенсивного и длительного контрастирования почечной паренхимы на отсроченных снимках (гиперконцентрация); 3) отсутствия (или резкого снижения) экскреторной функции при нормальном строении чашечно-лоханочной системы; 4) уменьшения тени почки по длине на 1 см и более. Применяемые триодированные рентгеноконтрастные препараты (уротраст, урографин, верографин) (малотоксичны, но не лишены побочных свойств, что требует строгой оценки показаний к данному исследованию.

### Радиоизотопная ренография

Метод радиоизотопной ренографии основан на свойстве канальцевого эпителия почек избирательно извлекать  $^{131}\text{I}$ -гиппуран из кровотока с последующим его выведением с мочой. Накопле-

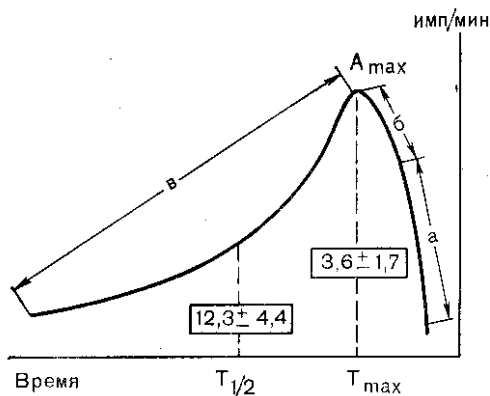


Рис. 31. Сегменты и параметры радионуклидной ренограммы. а — сосудистый сегмент; б — секреторный сегмент; в — экскреторный сегмент;  $T_{\max}$  — время достижения максимума кривой;  $T_{1/2}$  — период полувыведения;  $A_{\max}$  — максимальная амплитуда кривой.

ние и выделение гиппурана регистрируются с помощью сцинтилляционных датчиков, устанавливаемых над областью почек, в виде двух кривых — для правой и левой почки.

Исследование нетравматично, не требует специальной подготовки больного, длится не более 30 мин и не оказывает значительного лучевого воздействия (0,005 рад).

Оценка ренограммы проводится с учетом формы кривой и ее сегментов: васкулярного, отражающего появление гиппурана в сосудах почки, секреторного (канальцевого), связанного с извлечением гиппурана из крови клетками эпителия проксимальных канальцев и экскреторного (выделительного), обусловленного выведением изотопа с мочой.

При анализе ренограммы оценивают следующие параметры (рис. 31): 1) время достижения максимального уровня кривой —  $T_{\max}$  (в норме от 3 до 4 мин); 2) период полувыведения — время снижения амплитуды кривой наполовину —  $T_{1/2}$  (от 10 до 12 мин). Ренограммы правой и левой почки считают симметричными, если разница между кривыми по отдельным показателям не превышает 20% (по  $T_{\max}$  — 1 мин, по  $T_{1/2}$  — 2 мин).

Радионуклидная ренография может быть использована для раннего выявления нарушений функциональной способности почек, для оценки динамики почечного процесса, контроля за состоянием почек у тяжелобольных (в частности, в послеоперационном периоде, у больных после трансплантации почки).

Важным преимуществом метода является раздельная оценка функции правой и левой почки со сравнением кривых и характеристикой их симметричности.

Изменения сегментов ренограммы не имеют нозологической специфики, а лишь позволяют установить, на каком уровне (этапе) нарушена функциональная способность почек. У больных ГН, амилоидозом, необструктивным пиелонефритом чаще всего выявляются двусторонние изменения (без заметной асимметрии) в виде кривых так называемого паренхиматозного типа, характеризующихся снижением интенсивности секреции и экс-

крекции препарата. С прогрессированием нефропатий все значительнее нарушается экскреция гиппурана, уменьшается амплитуда кривых, они „вытягиваются и уплощаются“.

При реноваскулярной гипертензии чаще всего наблюдается резкая асимметрия кривых (значительное удлинение  $T_{max}$ , снижение амплитуды без значительного нарушения экскреции, например на стороне стеноза почечной артерии). При обструкции мочевых путей регистрируется кривая постоянно повышающегося типа, на которой нельзя выделить отдельные сегменты ( $T_{max}$  и  $T_{1/2}$  не определяются). Другой характер имеет кривая при ОПН без обструкции мочевых путей — медленное накопление изотопа с очень медленным выделением ( $T_{max}$  и  $T_{1/2}$  резко удлинены). В связи с этим радиоизотопная ренография имеет определенное значение в диагностике ОПН, разграничении истинной и обструктивной ОПН.

Метод радиоизотопной ренографии может быть широко использован у больных с гипертензией, мочевым синдромом неясного генеза как тест предварительной диагностики и отбора для дальнейших исследований (внутривенная урография, ангиография).

#### Методы рентгенологического исследования сосудистой системы почки

Ангиография — получение рентгеноконтрастного изображения сосудистой системы почек — осуществляется путем введения контрастного вещества в брюшную аорту через катетер по бедренной артерии (по Сельдингеру) или, реже, транслюмбально. При селективной почечной ангиографии рентгеноконтрастное вещество вводится непосредственно в почечную артерию, что позволяет получить более четкое изображение сосудов почки. С помощью серии снимков выявляется изображение почечных артерий и их ветвей (артериограмма), затем — тень почки (нефрограмма) и, наконец, отток контрастной жидкости по венам (венограмма).

Основные показания к ангиографии — подозрение на поражение крупных почечных сосудов с реноваскулярной гипертензией и опухоль почки. Ангиография противопоказана при выраженном атеросклерозе аорты, непереносимости йодистых препаратов, тяжелом тиреотоксикозе, быстро прогрессирующей почечной и печеночной недостаточности, активном туберкулезе легких, резко выраженной сердечной декомпенсации, дыхательной недостаточности.

При необходимости более детального исследования венозного русла (подозрение на опухоль почки, надпочечника, венную гематурию, нефроптоз, тромбоз почечных вен) ангиографию дополняют венографией. В процессе исследования при катетеризации почечной вены может быть взята кровь на биохимический анализ: ренин, ферменты, показатели кислотно-щелочного со-



стояния (КЩС), для определения клиренса эндогенных и экзогенных веществ и почечного кровотока.

Ангиография выявляет ранние стадии опухоли почки. Кроме накопления на ангиограммах контрастного вещества в виде „лужиц“ важное диагностическое значение имеют увеличение диаметра почечной артерии на стороне поражения, смещение, сдавление, ампутация внутрпочечных артерий, преждевременное возникновение венограммы. Ангиография в сочетании с венографией характеризует стадию опухолевого процесса, наличие метастазов в регионарные, лимфатические узлы и соседние органы, а также наличие тромбоза в нижней полой вене. При солитарной кисте на ангиограмме выявляется гомогенный бессосудистый дефект наполнения, четко ограниченный от окружающей ткани.

Ангиография в комплексе с венографией позволяет уточнить генез гематурии, в частности разграничить гематурию, связанную с функциональным стенозом почечной вены (подвижная почка, артериальный аортomezентериальный „пинцет“), и гематурию, обусловленную органическим стенозом почечной вены (педункулит, артериально-фиброзное кольцо, аномалии развития почечных вен и артерий), что важно для выбора метода хирургического лечения.

При подвижной почке почечная артерия, удлиняясь и уменьшаясь в диаметре, отходит от аорты под острым углом (40—30°), характеризуя ортостатический (функциональный) стеноз почечной артерии. Подобное происходит и с почечной веной.

Ангиография является ведущим методом диагностики вазоренальной гипертензии и позволяет прежде всего обнаружить стеноз почечной артерии, а также фибромускулярную гиперплазию, панартерит.

При паренхиматозной форме нефрогенной гипертензии, вызванной вторично сморщенной почкой, выявляются сужение внутрпочечных артерий, деформация сегментарных ветвей, обеднение сосудистого рисунка.

### Эхография (ультразвуковое сканирование)

Метод основан на свойстве ультразвуковых волн отражаться от границ биологических сред различной плотности и свободно проходить через жидкость. При одномерной эхографии регистрируется глубина сред различной плотности; при двухмерной — получается картина сечения исследуемого участка тела или органа.

Используемые в диагностике источники ультразвуковых волн лишены отрицательного биологического воздействия.

Эхография показана при подозрении на очаговый патологический процесс в почке (опухоль, киста, абсцесс, туберкулез, нефролитиаз); позволяет определить размеры и расположение почки.

Эхография дополняет внутривенную урографию, как правило, позволяет дифференцировать опухоль от солитарной кисты почки, отличить почечную локализацию опухоли от экстраренальной. Однако, ранняя ультразвуковая диагностика опухолей паренхимы почки (диаметром менее 3 см) недостаточно надежна; опухоль почечной лоханки при эхографии обычно не регистрируется. При нефролитиазе эхография может обнаружить рентгенонегативные конкременты.

Определенную диагностическую и прогностическую ценность имеет эхография у больных с почечной недостаточностью неясного генеза при невозможности провести урографию.

### Пункционная биопсия почки

Пункционная биопсия почки разработана N. Alwall и впервые применена им в 1944 г. Однако этот метод в диагностических целях стал широко использоваться лишь в начале 50-х годов, после работ P. Iversen и C. Brun.

Биопсия почки помогает все более дифференцированному лечению нефрологических больных в зависимости от морфологического варианта нефропатии. Все большее значение приобретают повторные биопсии, проводимые в интервале от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако биопсия почки может приводить к серьезным осложнениям и должна производиться только в специализированных нефрологических отделениях по строгим показаниям, как заключительный этап обследования больного. Необходимость в биопсии почки возникает, по данным Е. М. Тареева, у 25%, по мнению Б. И. Шулушко — 44% нефрологических больных. Безопасность процедуры во многом зависит от тщательного отбора больных, учета противопоказаний, наблюдения после биопсии.

Показана диагностическая биопсия почек при нефротическом синдроме или изолированной протеинурии неясного генеза для разграничения ГН, амилоидоза, диабетической нефропатии, интерстициального нефрита и пиелонефрита, ГН при системных заболеваниях, при гематурии неясного генеза (после исключения урологического источника кровотечения — опухоли, нефроптоза, коагулопатии и др.) — для разграничения диффузных пролиферативных ГН, синдрома Гудпасчера, наследственного нефрита, IgA-нефропатии, при тубулопатии неясного генеза.

Биопсия почки проводится также для выбора лечения и оценки прогноза при: хроническом ГН с выраженной протеинурией (2 г в сутки), особенно с нефротическим синдромом для оценки морфологического варианта, активности, выраженности склеротических изменений в почечной ткани, при быстропрогрессирующем нефрите (для оценки морфологического варианта), при волчаночном нефрите с умеренным мочевым синдромом (для оценки активности) или с начальными признаками почечной недостаточности (для оценки активности, исключения выраженных фиб-

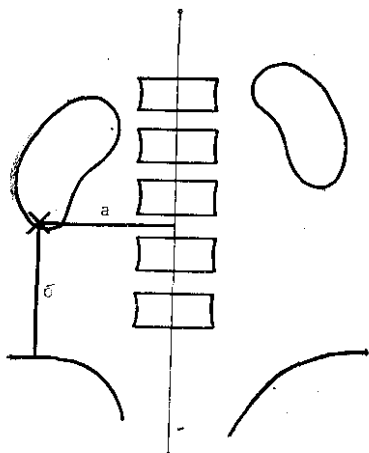


Рис. 32. Методика пункционной биопсии почки; определение координат нижнего полюса почки на урограмме. а — расстояние от осевой линии позвоночника до нижнего полюса почки; б — расстояние от гребня подвздошной кости до нижнего полюса почки.

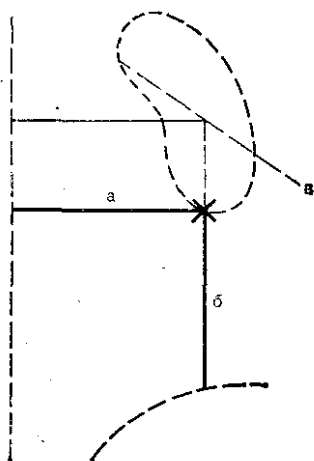


Рис. 33. Методика пункционной биопсии почки; выбор ориентиров и расчет местонахождения нижнего полюса почки у больного.

а — расстояние от осевой линии позвоночника до нижнего полюса почки; б — расстояние от гребня подвздошной кости до нижнего полюса почки; в — нижний край реберной дуги.

ропластических изменений, делающих массивную иммунодепрессивную терапию бесперспективной), при амилоидозе для определения степени загруженности почечных клубочков амилоидом. Кроме того, повторные биопсии производятся при ГН и амилоидозе с целью морфологического контроля за эффективностью терапии, а также нередко у больных с почечным трансплантатом для контроля за его состоянием.

Подготовка к биопсии почки. Для проведения биопсии почки необходимы данные о состоянии свертывающей системы крови (коагулограмма, время кровотечения, число тромбоцитов), а также о функциональной способности, расположении и подвижности почек (внутривенная урография в положении лежа и стоя, эхография).

Методика биопсии. Правая почка, как правило, расположена ниже левой и поэтому более доступна для биопсии. При подвижной правой почке целесообразно пунктировать левую почку. Для определения места и глубины биопсии используется расчет урограммы по Кагк. На урограмме измеряются расстояния: 1) от нижнего полюса почки до осевой линии позвоночника; 2) от нижнего полюса почки до края подвздошной кости (рис. 32). Больной ложится на живот. На спине больного отмечают три ориентира: линию, соединяющую остистые отростки позвонков, нижний край XII ребра, гребень подвздошной кости, после чего откладывают размеры а и в (рис. 33). Для установ-

ления глубины расположения нижнего полюса почки используются поисковые иглы. Поиск ведется под местной послойной анестезией 50—70 мл 0,25% раствора новокаина. Появление ряда косвенных признаков (маятникообразные, связанные с дыханием движения иглы, ощущение прокола почечной капсулы, кровотечение из иглы) свидетельствует об обнаружении почки. В момент биопсии больного просят задержать дыхание.

Для биопсии почки применяются различные иглы: игла Вим — Сильвермана, игла Менгини, последняя модель (отечественного производства) — игла ВНИИХАИ (И-118, ТУ 64-1-2702-73).

**Противопоказания к пункционной биопсии почки разработаны на основе изучения осложнений.**

Кровотечение — наиболее частое осложнение нефробиопсии. В зависимости от характера повреждения почки может наблюдаться кровотечение в почечную лоханку, мочевые пути или под капсулу почки, в паранефральную клетчатку. Кратковременная микрогематурия (1—2 дня) обнаруживается после биопсии почки более чем в половине случаев, макрогематурия — значительно реже (2—8% случаев). Макрогематурия может протекать бессимптомно, нередко сопровождается почечной коликой. Массивная паранефральная (периренальная) или ретроперитонеальная гематома, по данным Г. Маждракова и Н. Попова (1976), а также D. Brewer (1974), наблюдается в 0,4—0,7% случаев, по M. Rundshagen (1970) — в 0,95% случаев. Массивная гематома клинически проявляется интенсивными болями в пояснице и подреберье, падением артериального давления и гемоглобина крови — коллапсом. При внутривенной урографии контур m. psoas на стороне гематомы „смазан“, смещаемость почки при дыхании уменьшена или отсутствует.

По данным L. Georgesku (1978), кровотечение требует хирургического вмешательства в 0,1% случаев; D. Brewer (1974) проведено 5 нефрэктомий на 8081 биопсий (0,06%), по наблюдениям M. Rundshagen (1970), за 10-летний период 526 биопсий осложнили 3 нефрэктомии. Осложнения чаще встречаются у лиц старше 40 лет, при наличии стойкой диастолической гипертонии (выше 100 мм рт. ст.) и признаков ХПН (креатинин крови более 0,26 ммоль/л).

Из других осложнений крайне тяжелыми являются абсцесс почки и гнойный паранефрит — 0,1—0,2% случаев [Маждраков Г., Попов Н., 1976; Georgesku L., 1978]. При повреждении дуговой артерии и вены может сформироваться артериовенозная фистула. К редким осложнениям биопсии почки относятся повреждения других органов: печени, селезенки, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, плевры и легких, мочеточников, нижней полой вены.

Летальность при нефробиопсии достигает, по данным Г. Маждракова, I. Diaz-Vuxo, L. Georgesku, 0,1—0,25% случаев, по наблюдениям D. Brewer, 0,07% случаев.

**Противопоказания к биопсии почки.** Биопсия почки противопоказана больным, с которыми нельзя вступить в контакт (кома, психоз), при нарушениях свертывающей системы крови (гипокоагуляция, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами), аневризме почечной артерии, узелковом периартериите, тромбозе почечных вен, сердечной декомпенсации с повышением венозного давления в большом круге кровообращения, тяжелой диастолической гипертонии (выше 120 мм рт. ст.), подозрении на миеломную болезнь, опухоль почки, туберкулез почки, гидро(пио)нефроз (из-за возможности распространения инфекции или опухолевых клеток).

Абсолютным противопоказанием следует считать наличие у больного единственной функционирующей почки, терминальной почечной недостаточности (креатинин крови более 0,88 ммоль/л), непереносимости новокаина.

Значительные технические трудности возникают при биопсии опущенной и патологически подвижной почки, при ожирении больного и при тяжелом отеком синдроме (анасарка, массивный гидроторакс).

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Оценка функционального состояния почек включает большое количество различных тестов, выявляющих состояние тех или иных гомеостатических функций почек. Усовершенствование современной медицинской техники позволило разработать сложные и точные микрометоды изучения функции органа, такие, как микропункция, методы остановленного тока (stop flow) и раздробленной масляной капли, ультрамикрoанализ и др., которые дают возможность точно вычислить количественные изменения в процессах, происходящих в отдельных звеньях нефрона — структурной единицы функционирующей почки. В повседневной клинической практике применяют более простые методы количественной оценки почечных функций — оценку азотовыделительной функции (содержание в сыворотке креатинина, мочевины), клубочковой фильтрации, почечного кровотока, функций осмо- и ионорегуляции. Однако из этих показателей следует выделить два, играющих важнейшую роль — определение креатинина крови и относительной плотности мочи в однократном анализе и в пробе Зимницкого.

Первостепенное значение имеет уровень креатинина крови, а не мочевины и тем более не так называемого остаточного азота, которые могут повышаться и при сохранившейся функции почек (усиленный катаболизм, белковая нагрузка).

Другим важнейшим тестом является определение относительной плотности мочи. При значении ее свыше 1,020 (а по данным некоторых авторов, даже свыше 1,018) в практической деятельности другие функции почек можно и не определять.

Более тонкие методы основаны на использовании принципа клиренса — «очищения», который был впервые предложен Van Slyke в 1929 г. Клиренс — условное понятие и в количественном отношении характеризуется объемом плазмы, который целиком очищается почками от того или иного вещества за 1 мин. Клиренс ( $C_x$ ) определяется по формуле:

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x},$$

где  $U_x$ ,  $P_x$  — концентрации тест-вещества (x-вещества) соответственно в моче и плазме;  $V$  — величина минутного диуреза. Зависимость между величинами  $U_x$ ,  $V$  и  $P_x$  может носить различный характер. Так, если x-вещество свободно фильтруется через стенку клубочковых капилляров, биологически инертно, не секретируется и не реабсорбируется в канальцах, то величина его экскреции ( $U_x \cdot V$ ) будет равна профильтровавшемуся количеству данного вещества ( $P_x$ -клубочковую фильтрацию), т. е. справедливо равенство  $U_x \cdot V = P_x$ -величину клубочковой фильтрации, мл/мин. Идеальным веществом такого рода является инулин.

Если исследуемое вещество, подвергшееся фильтрации, реабсорбируется в канальцах, то в окончательную мочу выделяется меньше вещества и, наоборот, если исследуемое вещество секретируется в канальцах, то экскреция его в окончательную мочу будет превышать профильтровавшееся количество (произведение  $P_x$ -клубочковую фильтрацию).

В соответствии с этим сравнение клиренса изучаемого вещества ( $C_x$ ) с величиной клиренса инулина ( $C_{ин}$ ) дает возможность характеризовать процесс транспорта данного вещества в капальцах. Отношение  $\frac{C_x}{C_{ин}}$ , меньше 1, свидетельствует о преимущественной реабсорбции вещества в канальцах, а  $\frac{C_x}{C_{ин}}$  превышающее единицу — о преимущественной секреции данного вещества.

Метод клиренса в современной клинической нефрологии является ведущим для получения количественной характеристики деятельности почки. Вместе с тем этот метод обладает рядом ограничений, требует в ряде ситуаций поправок, знание которых необходимо клиницисту для правильной интерпретации полученных результатов.

Маркерами должны быть вещества, не оказывающие токсического действия на организм, которые не накапливаются в почке, не синтезируются и не метаболизируются в ней. Концентрация тест-вещества в крови должна быть или поддерживаться строго постоянной (и не подвергаться изменениям по мере прохождения через почки). При использовании метода клиренса необходимо: а) с высокой точностью измерять диурез; б) для нивелирования количества остаточной мочи в мочевом пузыре определять концентрацию тест-вещества в моче в порции, содержащей не менее 100 мл; в) при определении клиренса вещества с меняющейся его плазменной концентрацией важно учитывать так называемое мертвое пространство мочевых путей (почечные чашечки, лоханки, мочегочники) и время прохождения мочи через это пространство — транзитное время; г) при минутном диурезе, превышающем 10% от величины клубочковой фильтрации, должна вводиться поправка к формуле клиренса. Результаты клиренсных методов должны приравниваться к стандартной поверхности тела (1,73 м<sup>2</sup>).

У больных с выраженной олигурией или анурией метод клиренса применять нельзя. В этих условиях для оценки функции почек должны использоваться инертные газы и техника вымывания.

**Клубочковая фильтрация.** В норме в целом во всех клубочках почек фильтруется 120—130 мл плазмы в минуту, что в сутки составляет около 180 л фильтрата (первичной мочи). Суточный

диурез здорового человека составляет около 1,5 л, реабсорбция в канальцах подвергается более 178 л жидкости.

Мерой начального процесса мочеобразования является величина клубочковой фильтрации. Для измерения ее объема используют клиренс веществ, которые в процессе транспорта через почки только фильтруются, не подвергаясь реабсорбции или секреции в канальцах. Помимо этого, тест-вещества должны хорошо растворяться в воде, свободно проходить через поры базальной мембраны клубочка, не связываться с белками плазмы.

В клинике для характеристики величины КФ наибольшее распространение получили инулин, эндогенный креатинин, мочеви́на, ЭДТА <sup>51</sup>Cr, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I ноталамат Na.

**Клиренс инулина.** Инулин является идеальным маркером для определения величины КФ. Клиренс инулина почками считается идентичным скорости клубочковой фильтрации, давая величины 1,20—2,93 мл/с у мужчин и 1,35—2,28 мл/с у женщин [Smith W., 1951]. Однако методика определения очищения инулина крайне трудоемка, обременительна для больного, требует поддержания постоянной концентрации инулина в крови, неоднократного взятия проб крови, катетеризации мочевого пузыря [Levinsky N., Levy M., 1973]. Поэтому в клинической практике клиренс инулина используется в научных исследованиях в качестве стандарта, в сопоставлении с которым оценивается клиренс других исследуемых веществ.

**Клиренс эндогенного креатинина.** Данный метод является ведущим клиническим методом оценки функционального состояния почек [Тареев Е. М. и Ратнер Н. А., 1936; Наточин Ю. В., 1972; Тареев Е. М., 1972; Rehberg P., 1926]. Эндогенный креатинин постоянно образуется в организме при катаболизме мышечного креатина и креатин-фосфата, выделяется преимущественно КФ, однако и секретируется в канальцах. При этом по мере увеличения концентрации креатинина в сыворотке канальцевая секреция его увеличивается.

Установлено, что у здоровых лиц истинный клиренс креатинина превышает клиренс инулина на 20%; в то же время при определении концентрации креатинина в сыворотке (но не в моче!) химическим методом с использованием реакции Яффе (этот же метод заложен и в автоанализаторе SMA-12 фирмы «Техникон») за счет одновременного определения других хромогенов происходит завышение истинной концентрации креатинина также примерно на 20%. В результате при нормальной функциональной способности почек клиренс креатинина практически совпадает с клиренсом инулина; различия выявляются лишь при выраженной креатининемии.

У больных с ХПН различия между клиренсом эндогенного креатинина и инулина могут достигать 25—100%.

В клинической практике метод определения клиренса эндогенного креатинина [лабораторная методика приведена в руководствах И. Тодорова (1966), В. Е. Предтеченского (1960) и др.] может выполняться при использовании: а) 24-часового сбора мочи; б) при сборе мочи последовательно за несколько отдель-

ных периодов в течение суток; в) за короткий интервал времени (10—20 мин).

Одним из ведущих технических требований является тщательный сбор мочи с точностью во времени до 1 мин. При суточном сборе пробы мочи собирают при естественном мочеиспускании через произвольные промежутки времени. Порядок исследования, как правило, таков: в 6 ч утра обследуемый полностью освобождает мочевой пузырь и в дальнейшем все пробы мочи собирает в специальный сосуд: последняя проба мочи забирается ровно в 6 ч утра следующего дня. Анализу подвергается проба смешанной мочи. Минутный диурез должен быть не меньше 1,5 мл/мин.

Для определения клиренса эндогенного креатинина можно ограничиться одним периодом сбора мочи за 3—5 ч при условии, что общий объем мочи превысит 100 мл, так как, по данным О. Шюка (1975), объем порции мочи не менее 100 мл является достаточным для нивелирования ошибки в диурезе за счет объема остаточной мочи.

При сборе мочи последовательно за несколько периодов в течение суток можно одновременно с определением средней величины КФ оценить и колебания показателя в течение суток. С этой целью рассчитывают клиренс эндогенного креатинина из каждой порции мочи.

Достоверное определение величины КФ по клиренсу эндогенного креатинина за короткий интервал (10—20 мин) при произвольном опорожнении мочевого пузыря возможно только при условии высокого минутного диуреза. Это может быть достигнуто в ответ на водную нагрузку, внутривенное вливание гипотонических растворов (водный диурез), введение осмотически активных веществ (маннитол, гипертонический раствор хлорида натрия) — осмотический диурез, но не назначение диуретиков, так как они могут изменить величину клубочковой фильтрации [Tilstone W., 1978].

**Клиренс мочевины ( $C_m$ ).** Для определения величины КФ он используется менее широко, чем клиренс креатинина. Это связано с тем, что мочевина — конечный продукт метаболизма белков, свободно фильтруясь в клубочках, подвергается в дальнейшем резорбции в канальцах. Отношение клиренса мочевины к клиренсу инулина составляет в среднем 0,6.

Интенсивность резорбции мочевины зависит от величины диуреза. При диурезе более 2 мл в минуту показатель реабсорбции мочевины постоянный и составляет  $\frac{2}{5}$  от количества профильтровавшейся мочевины. При снижении диуреза менее 2 мл/мин реабсорбция мочевины происходит более интенсивно. Учитывая зависимость значений очищения мочевины от диуреза, клиренс мочевины обычно определяют в условиях водной нагрузки (за 30 мин до начала исследования рекомендуется выпить 500 мл жидкости) с использованием двух одночасовых периодов сбора мочи. Для определения концентрации мочевины в крови пробу ее берут один раз: либо в конце первого периода сбора мочи, либо в начале второго, либо дважды — в середине каждого периода.



У здорового взрослого человека при диурезе не менее 1,5 мл в минуту клиренс мочевины составляет 75 мл/мин. Клиренс мочевины менее 50 мл/мин при той же величине минутного диуреза свидетельствует о нарушении функции почек [Шюк О., 1975].

Иногда полезно определить суточное выделение мочевины (у больных с повышенным уровнем мочевины крови). При суточном белковом рационе 90 г с мочой в норме должно выделяться 15 г (0,5 моля) в сутки. Повышение уровня мочевины, не соответствующее креатининемии, заставляет думать о значительном увеличении потребления белка, а также о скрытом кровотечении или абсцессе.

**Клиренс ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{125}\text{I}$  иоталамата Na.** Широкое внедрение в медицинскую практику радиоактивных изотопов делает возможным и легкодоступным использование для определения величины КФ соединений, которые очищаются почками тем же путем, что и инулин. Среди таких соединений наибольшее распространение получили ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$ , иоталамат Na, витамин B<sub>12</sub> (цианкобаламин) [Levinsky N., Levy M., 1973].

При использовании ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$  величина клубочковой фильтрации может рассчитываться по технике стандартного клиренса, а также по так называемому плазменному или тотальному клиренсу ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$ , т. е. по кривой исчезновения его из крови за период в 4—6 ч. Техника определения клиренса подробно изложена У. Bröchner-Mortensen (1969).

Коэффициент корреляции почечного клиренса и общего клиренса ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$  с клиренсом инулина составляет 0,97, что свидетельствует о высокой точности метода.

При использовании  $^{125}\text{I}$  иоталамата Na для определения величины КФ после предварительной гидратации больным доза препарата вводится подкожно; кровь берут дважды (через 5 и 60 мин) после введения препарата, строго учитывается диурез [Ott N. T., Wilson D. M., 1975]. Расчет клиренса производят по формуле:

$$\frac{U \cdot V}{(P_1 + P_2)/2}$$

где  $V$  — минутный диурез;  $U$  — активность в пробе мочи;  $(P_1 + P_2)/2$  — средняя активность в пробах крови.

**Расчетные методы определения величины КФ.** Учитывая известные технические трудности определения клиренсов веществ, в последнее десятилетие были предприняты попытки оценки фильтрационной функции почек расчетными методами по данным либо только концентрации креатинина в крови с учетом пола и возраста, либо по величине минутного диуреза в пробах мочи с относительной плотностью 1,001 и т. д.

Теоретические основания к расчету величины КФ по концентрации креатинина в крови сводились к следующему. Эта концентрация является производной величиной и зависит, с одной стороны, от продукции креатинина, с другой — от скорости выделения этого вещества почками. При многочисленных исследованиях на большом клиническом материале [Bröchner-Mortensen U. et al., 1977, 1977 a; Wheeler L., Lewis B., 1979] установлено, что у здоровых людей концентрация креатинина в крови — величина постоянная, практи-

чески не меняется в зависимости от потребления белка с пищей, диуреза и возраста. Следовательно, повышение концентрации креатинина в крови связано со сниженной способностью почек к его выделению; это подтверждается нелинейной зависимостью между концентрацией креатинина и его клиренсом.

D. Cockcroft и M. Gault (1976) вывели формулу, с помощью которой расчетным путем с учетом концентрации креатинина в крови, массы тела, возраста и пола обследуемого можно вычислить значение клубочковой фильтрации. Соответственно клиренс креатинина равен:

$$C_{кр} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{72 \cdot P_{кр}},$$

где  $P_{кр}$  — концентрация креатинина в крови в мг%.

Высокую степень точности расчетных величин клубочковой фильтрации в сопоставлении с данными клиренса креатинина подтвердили L. Wheeler и B. Lewis (1979). В их исследованиях при одновременном определении клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина и расчетным методом у 154 больных коэффициент вариации составил 10 и 13%. По данным D. Morgan и соавт. (1978), ошибка расчетного метода по сравнению с методом клиренса составила 21—27%, что также не превышало величины стандартного отклонения при определении клубочковой фильтрации тем же методом.

Расчет клубочковой фильтрации по величине минутного диуреза в пробе мочи с относительной плотностью 1,001 исходит из теоретической посылки, что в условиях максимального водного диуреза при полной блокаде АДГ (относительная плотность мочи в этих условиях равна 1,001) окончательный диурез составляет 15% от уровня клубочкового фильтрата. Таким образом, при относительной плотности окончательной мочи 1,001 первичный клубочковый фильтрат концентрируется в 6,67 раза ( $100 : 15 = 6,67$ ). Отсюда следует, что при данной величине относительной плотности мочи величина клубочковой фильтрации может быть рассчитана следующим образом: клубочковая фильтрация = минутный диурез  $\cdot$  6,67.

В исследованиях W. Smith (1975) при сопоставлении расчетной величины с данными клиренса ЭДТА  $^{51}\text{Cr}$  коэффициент корреляции составил 0,85, что свидетельствует о достоверности метода.

К недостаткам данного расчетного метода следует отнести невозможность его использования при всех состояниях, при которых противопоказано проведение водной нагрузки (отечный, гипертонический синдромы, ХПН, застойная сердечная недостаточность и др.).

**Клиническая оценка КФ.** Нормальная величина КФ (по клиренсу инулина), установленная W. Smith (1951) при обследовании здоровых лиц в возрасте 20—39 лет, для мужчин составляет  $124 \pm 25,8$  мл/мин, для женщин  $108 \pm 13,5$  мл/мин. С увеличением возраста происходит постепенное снижение величины КФ, примерно на 1% в год после 40 лет.

Величина КФ в физиологических условиях может изменяться в зависимости от психического и физического состояния обследуемого, состава пищи, степени гидратации, времени суток и т. д. Наименьшие значения КФ отмечены ранним утром и ночью, наивысшие — днем (в 12—15 ч); беременность, диета с высоким содержанием белка повышают КФ, диета с низким содержанием натрия, дегидратация, интенсивный физический труд, отрицательные эмоции способствуют угнетению фильтрационной функции.

В условиях патологии величина КФ снижается. Исключение составляет начало нефротического синдрома, сопровождающегося

часто повышением скорости КФ, что ряд авторов связывают с выраженной гипоальбуминемией.

Снижение скорости КФ при патологии может быть связано с двумя причинами: как с гемодинамическими нарушениями (гиповолемия, шок, дегидратация, снижение почечной фракции сердечного выброса при сердечной недостаточности), так и с органическими изменениями в почках (воспаление, склероз, другие структурные нарушения нефронов).

При отсутствии гемодинамических нарушений снижение скорости КФ характеризует уменьшение массы действующих нефронов (МДН). Возможность использования клиренса креатинина в качестве критерия МДН подробно обоснована в работах М. Я. Ратнер (1977), N. Bricker (1959, 1960) и др.

За нормальную величину МДН принимают количество нефронов, которое в совокупности производит 100 мл почечного фильтрата. Отношение различных функций почек (секреция аммиака, осмотическое разведение и концентрирование и др.) к 100 мл клубочкового фильтрата характеризует истинное состояние этой функции (сохранность, гипо- и гиперфункция), в то время как на основании абсолютных величин изучаемых функций избирательность их поражения можно было бы оценивать только при условии сохранности МДН.

**Почечный кровоток (ПК).** В условиях покоя в норме почки получают  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$  всей крови, выбрасываемой левым желудочком сердца, т. е. величина ПК у здорового человека составляет 1100—1300 мл/мин. В перерасчете на 100 г почечной ткани кровоснабжение почки составляет 430 мл/мин, что значительно (в 6—10 раз) превышает кровоснабжение сердца, головного мозга и других органов.

Следует учесть, что распределение крови внутри почки весьма неравномерно. На долю почечной коры приходится около 80% кровотока, наружной зоны мозгового вещества — около 13% и внутренней зоны — 3—5% крови, получаемой почкой в единицу времени. В ряде физиологических ситуаций (ортостаз, физические упражнения), а также при патологических воздействиях происходит перераспределение внутрипочечного кровотока, сопровождающееся снижением кровоснабжения коры и увеличением (чаще не абсолютным, а относительным) кровотока в мозговом слое почки.

В общетерапевтической практике для измерения величины общего ПК возможны лишь непрямые методы исследования. Среди них наибольшее распространение получили методы, основанные на принципе Фика, позволяющем рассчитать почечный плазмоток (ПП) и кровоток по концентрации тест-вещества в моче ( $U_x$ ), в артерии ( $PA_x$ ), почечной вене ( $PB_x$ ) и минутному диурезу по формуле:

$$ПП = \frac{U_x \cdot V}{PA_x - PB_x} \text{ (эксекция вещества в минуту)}$$

(артериовенозная разница концентраций вещества)

С учетом величины артериального гематокрита ( $Ht$ ) общий почечный кровоток составит:

$$ПК = \frac{ПП}{1 - (\text{показатель } Ht/100)}$$

С помощью принципа Фика можно определить ПК, используя в качестве маркера любое вещество, которое в почках не синтезируется, не метаболизируется и не поглощается органом. Сложность метода заключается в необходимости определения концентраций тест-вещества в артерии и почечной вене и, следовательно, катетеризации почечных сосудов. Однако в случае применения в качестве маркеров веществ с коэффициентом экстракции, близким к 1, концентрация тест-вещества в почечной вене становится практически равной нулю, необходимость катетеризации почечной вены устраняется и исследование сводится к определению клиренса данного вещества. Среди подобных веществ наибольшее распространение получили парааминогиппуровая кислота (ПАГ) с коэффициентом экстракции 0,9 и диодраст (диодон, кардиотраст) с коэффициентом экстракции 0,73.

Ряд экзогенных веществ (ПАГ, диодон и др.) не только фильтруется, но и активно секретруется эпителием почечных канальцев. При условии поддержания постоянной и невысокой концентрации тест-веществ в крови после однократного прохождения их через почки происходит очищение крови от этих веществ, о чем свидетельствует практически полное исчезновение их в плазме почечной вены. Определение коэффициента очищения этих веществ по стандартной формуле клиренса дает представление о количестве плазмы, протекающей через кору почки в минуту, т. е. характеризует величину коркового почечного плазмотока.

Подробно методики определения почечного плазмотока и кровотока при использовании ПАГ и диодраста (с определением экстракции веществ или по их клиренсу) описали W. Smith (1938), Г. Ф. Благман и соавт. (1952), Н. А. Ратнер (1971) и др.

Следует подчеркнуть, однако, что: 1) клиренс ПАГ (аналогично клиренсу диодраста) является мерой не тотального, а лишь эффективного почечного плазмотока, так как метод определяет объем плазмотока, входящего в соприкосновение лишь с функционально-активной структурой коры почки — секреторным отделом канальцев; 2) СПАГ может служить показателем кровоснабжения почек только при условии полной функциональной сохранности проксимальных канальцев; 3) при резком снижении диуреза ПАГ поглощается паренхимой почки [Balint P., 1961, 1963], в связи с чем даже при определении почечной артериовенозной разницы метод становится недостоверным.

**Определение эффективного почечного кровотока (ЭПК) методом однократной инъекции.** В последние годы для определения ЭПК широкое распространение в клинике получила техника однократной инъекции маркера без сбора мочи. В качестве тест-вещества чаще всего используется  $^{131}\text{I}$ -гиппуран, выделяющийся из организма идентичным ПАГ путем.

Используя однокамерную модель распределения инъецируемого вещества в организме, расчет ЭПК производят по кривой исчезновения  $^{131}\text{I}$ -гиппурана из периферической крови по формуле:

$$\text{ЭПК} = mV,$$

где  $m = \frac{0,693}{T_{1/2}}$ ;  $T_{1/2}$  — время полувыведения гиппурана;  $V$  — объем разведения гиппурана.

Метод однократной инъекции по сравнению с классическими клиренсными методами имеет ряд преимуществ: 1) необременительность для больного (не требует водной нагрузки, катетеризации мочевого пузыря, сбора мочи, время исследования не превышает 20—30 мин); 2) простота выполнения; 3) пригодность для частого динамического наблюдения.

Методы измерения мозгового кровотока и внутривисцерального перераспределения кровотока пока еще не нашли широкого распространения в клинической практике и используются и отрабатываются главным образом в эксперименте. Наиболее перспективными из них являются метод с использованием радиоактивных микросфер и техника вымывания инертных газов —  $^{85}\text{Kr}$  или  $^{133}\text{Xe}$  [Carriere S., 1970; Slotkoff L. et al., 1971]. Метод радиоактивных микросфер используется для определения как тотального, так и регионального кровотока в почках, основан на способности микросфер распределяться в капиллярах органа пропорционально величине его кровоснабжения. Введение микросфер в кровяное русло не изменяет системной и органной гемодинамики, микросферы полностью выводятся органом за время исследования [Stein J., 1976]. Метод дает четкую количественную характеристику кровоснабжения различных зон коры и мозгового вещества почки, однако для клинического применения остается еще труднодоступным.

Сложность техники вымывания инертных газов заключается в необходимости введения маркеров в артериальную систему исследуемого органа; остается трудной и интерпретация результатов исследования, так как нет единого образа в трактовке компонентов мультиэкспоненциальной кривой [Carriere S., 1970].

**Клиническая оценка изменений ПК.** В нормальных условиях у здорового взрослого человека величина эффективного почечного плазматочка составляет 600—655 мл/мин, общего почечного плазматочка — 680—720 мл/мин и тотального почечного кровотока — 1100—1300 мл/мин. ПК подвержен суточным колебаниям с возрастанием значений в дневные часы и снижением — в ночные. Отмечена зависимость величины ПК от возраста. До 40 лет величина почечного плазматочка сохраняется на постоянном уровне, в дальнейшем по мере увеличения возраста — снижается и к 80 годам составляет около 325 мл/мин [Шюк О., 1975]. Вертикальное положение тела, физическое напряжение и нервное возбуждение, боль, гипертермия, длительное голодание способствуют снижению кровоснабжения почек; диета с высоким содержанием белка, беременность увеличивают величину ПК.

Острая и хроническая недостаточность кровообращения, хронические заболевания почек (хронический ГН, пиелонефрит, поликистоз почек, туберкулез, врожденная канальцевая патология, амилоидоз, поражение почек при системных заболеваниях), острая патология мочеполовой системы, электролитные и эндокринные нарушения, инфекция и воздействие цитотоксических ядов вызывают выраженное снижение ПК.

**Оценка способности почек к концентрированию и разведению.** Объем внутриклеточной, внеклеточной жидкости и ее компоненты и осмотическая концентрация их относятся к основным

константам организма. Хорошо известно, что объем плазмы и экстрацеллюлярной жидкости сохраняется постоянным, несмотря на значительные колебания в ежедневном приеме жидкости и соли. Более того, значительное поступление жидкости в организм (при внутривенном введении растворов, водной нагрузке) либо потери в объеме (при многократной рвоте, диарее, кровотечении) точно и быстро восстанавливаются организмом.

По современным представлениям, основными этапами деятельности почек в сохранении гомеостаза являются: 1) функционирование петли Генле, обеспечивающей гипотоничность мочи в разводящем сегменте петли Генле (участок петли Генле от тонкого восходящего колена до *macula densa*) и высокий осмотический градиент интерстиция, увеличивающегося по направлению к сосочку почки; 2) воздействие циркулирующего АДГ, под влиянием которого меняется проницаемость для воды конечного отдела дистальных канальцев и эпителия собирательных трубок, а также проницаемость для мочевины собирательных трубок во внутреннем мозговом слое (см. Физиология почки).

Осморегулирующую функцию почек оценивают по следующим показателям:  $P_{осм}$  — осмоляльность сыворотки крови (мосмоль/кг  $H_2O$ )<sup>1</sup>;  $U_{осм}$  — осмоляльность мочи (мосмоль/кг  $H_2O$ );  $U/P$  — концентрационный коэффициент, отражающий степень осмотического концентрирования мочи по сравнению с плазмой и одновременно характеризующий осмотический градиент мозгового слоя;  $C_{осм}$  — осмолярный клиренс =  $\frac{U_{осм} \cdot D}{P_{осм}}$  (мл/мин), величина, характеризующая количество воды, необходимое для выведения всех осмотически активных веществ мочи в связанном с водой состоянии. Эта величина отражает интенсивность выделения осмотически активных веществ;  $C_{H_2O}$  — клиренс осмотически свободной воды, рассчитываемый как разность между диурезом и осмолярным клиренсом:  $C_{H_2O} = V - C_{осм}$  (мл/мин);  $T_{C_{H_2O}}$  — реабсорбция осмотически свободной воды, величина, численно равная  $C_{H_2O}$ , но противоположная по знаку:  $T_{C_{H_2O}} = C_{осм} - V$  (мл/мин);  $EF_{осм}$  — экскретируемая фракция осмотически активных веществ:  $EF_{осм} = \frac{C_{осм}}{C_{кр}} \cdot 100\%$ .

Для определения осмолярности сыворотки крови и мочи в клинической практике используют точку замерзания испытуемых растворов, так как доказано, что понижение точки замерзания пропорционально концентрации осмотически активных веществ. С этой целью используются осмометры, с помощью которых, сравнивая точку замерзания раствора с известной осмотической концентрацией (стандартный раствор хлорида натрия), с точкой замерзания исследуемого раствора, можно вычислить концентрацию осмотически активных веществ в испытуемом растворе.

**Значение показателей осморегулирующей функции почек в норме.** Осмоляльность сыворотки здорового человека колеблется в пределах 275—295 мосмоль/кг  $H_2O$ . Обусловлена она в

<sup>1</sup> Осмоляльность раствора отражает число осмотически активных частиц, содержащихся в 1 кг воды (мосмоль/кг  $H_2O$ ); осмолярность раствора отражает число осмотически активных веществ, содержащихся в 1 л раствора (мосмоль/л). Однако, так как в клинической практике для стандартизации работы приборов используют раствор NaCl, в котором содержание воды превышает 99% объема, количественные значения осмоляльности и осмолярности испытуемых растворов практически идентичны.

значительной степени осмоляльностью натрия и его анионов (в основном хлором) и в меньшей степени — осмоляльностью глюкозы и мочевины, на долю которых в сумме приходится 10 мосмоль/кг  $H_2O$ . По данным А. Nagaway и Е. Becker (1968), каждые 0,47 ммоль/л мочевины и каждые 1 ммоль/л глюкозы увеличивают осмолярность сыворотки на 1 мосмоль/кг.

Осмоляльность мочи здорового человека при суточном диурезе около 1,5 л составляет 600—800 мосмоль/кг  $H_2O$ . Однако значения осмолярности в отдельных порциях мочи в течение суток могут колебаться в очень широком диапазоне — от 40 до 1200 мосмоль/л, что связано с состоянием гидратации организма. Ориентировочно осмолярность мочи можно рассчитывать по следующей формуле:

$$U_{\text{осм}} = 2 \cdot (U_{Na} + U_K + U_{NH_4}) + U_{\text{мочевины}}.$$

В обычных условиях у здорового человека, получающего обычный пищевой рацион, концентрационный коэффициент составляет 1,8—2,8; осмолярный клиренс, рассчитанный в пробе из суточной мочи, не превышает 3,0 мл/мин;  $C_{H_2O} = 0,5—1,2$  мл/мин; соответственно  $T^c_{H_2O} = 0,5—1,2$  мл/мин, а  $EF_{\text{осм}}$  составляет 3,5% [Шюк О., 1975].

Относительная плотность мочи отражает содержание не только осмотически активных веществ, но и белка, сахара, контрастных веществ. Поэтому у больных с выраженной протеинурией или глюкозурией при оценке функции почек с помощью относительной плотности мочи надо вносить поправки — 0,00026 на 1‰ белка (или 0,001 на 4‰) и 0,00037 на 1‰ сахара (0,001 на 3‰). Кроме того, повышение температуры на каждые 3°C снижает относительную плотность на 0,001; это следует иметь в виду, учитывая, что урмометры обычно калибруются при 16°C.

В норме колебания относительной плотности мочи в течение суток составляют 1,005—1,025; оценка ее в восьми 3-часовых пробах мочи, собранных в течение суток, впервые была предложена С. С. Зимницким и известна как „проба Зимницкого”. Помимо колебаний относительной плотности, в пробе Зимницкого определяют соотношение дневного и ночного диуреза. У здорового человека дневной диурез значительно превышает ночной и составляет  $\frac{2}{3}—\frac{3}{4}$  от общего количества суточной мочи. Снижение максимальной относительной плотности мочи в пробе Зимницкого до 1,018 и менее (гипостенурия) либо ограничение колебаний относительной плотности в пределах 1,008—1,010 (изостенурия — относительная плотность мочи равна относительной плотности безбелкового фильтрата плазмы) свидетельствует о выраженном нарушении осморегулирующей функции почек. При обнаружении относительной плотности выше 1,018 в какой-либо порции мочи нет необходимости исследовать другие тесты концентрации [De Wardener H., 1973].

## Методы, используемые для определения концентрационной функции почек

Функциональные или нагрузочные пробы дают информацию о резервных возможностях органа, о компенсации и механизмах адаптации к повышенной нагрузке.

Среди проб на максимальное концентрирование мочи наиболее широко известны пробы с сухоедением и проба с питересином. В классической пробе с сухоедением по методике Фольгарда [Volhard F., 1910] накануне исследования суточное потребление жидкости значительно ограничивается с 18 ч дня, предшествующего исследованию, а затем в течение суток (всего 36 ч) вообще запрещается употребление жидкости. В порциях мочи, выделяемой в последние 12 ч исследования, относительная плотность у здорового человека увеличивается до 1,022—1,040, осмолярность мочи достигает значений 900—1200 мосмоль/л [de Wardener H., 1975]. Однако проведение пробы с сухоедением весьма обременительно для больного и часто прерывается в связи с плохим самочувствием.

В последние годы предложен ряд модификаций метода. С. Bengtsson и U. Bengtsson (1976) при массовом обследовании 1405 женщин Гетеборга в качестве скрининг-метода на концентрирующую способность почек использовали 13-часовой период водной депривации (с 7 ч вечера до 8 ч утра). Нижней границей нормы для осмолярности мочи в условиях 13-часового лишения жидкости определено 660 мосмоль/кг  $H_2O$ .

**Проба с питересином.** 5 единиц питерессина (вазопрессин-тантата в масле) вводят подкожно либо внутримышечно вечером накануне дня обследования. Затем в течение дня определяют относительную плотность и осмолярность мочи. У здорового человека осмолярность мочи увеличивается до 800—1200 мосмоль/л, относительная плотность ее возрастает до 1,024 и более. Проба с питересином значительно легче переносится обследуемым. Она может быть проведена и по более простой методике — при введении питерессина вечером осмолярность определяется в утренней порции мочи или питерессин вводится утром (в 8 ч 30 мин) и осмолярность определяется в дневной порции (с 14 ч 30 мин до 16 ч 30 мин).

В исследованиях K. Rutsaimanis и P. Tasker (1973) дегидратация организма достигалась внутривенным введением фуросемида с последующим полным ограничением жидкости в пище в течение 16 ч. В этих условиях осмолярность мочи достигала значений 1000—1200 мосмоль/л  $H_2O$ . При сопоставлении метода быстрой дегидратации с питерессиновым тестом различия в показателях оказались незначительными (не превышали 46 мосмоль/л  $H_2O$ ) и статистически незначимыми.

Противопоказаниями к проведению функциональных проб на максимальное концентрирование являются ранний детский возраст, беременность, эпилепсия, тяжелая форма гипертонической болезни, хроническая коронарная недостаточность, пиело-



нефрит и мочекаменная болезнь в стадии обострения, ХПН. Во время проведения проб на максимальную концентрирующую способность почек работа органа происходит в условиях усиленной продукции АДГ, который через сложную систему механизмов изменяет проницаемость конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды и мочевины. В итоге почки выделяют малый объем мочи с высокой концентрацией в ней осмотически активных веществ — осмоляльность мочи достигает 1200 мосмоль/кг  $H_2O$ , — и концентрационным коэффициентом  $U/P$ , приближающимся к 4, что свидетельствует о крайне высоком осмотическом градиенте мозгового слоя. Такой тип диуреза известен как „антидиурез”.

При оценке теста на максимальное концентрирование мочи необходимо учитывать, что в физиологических условиях эта способность почек снижается по мере старения организма.

Потребление большого количества воды (более 5 л в день в течение даже суток до начала исследования) снижает максимальную концентрацию осмотически активных веществ в моче. По данным С. Voamonde и соавт. (1974), гипергидратация организма в течение 24 ч снижает  $U_{осм. макс}$  на 12%, в течение 48 ч — на 30% (механизм полученных нарушений окончательно не ясен). Обсуждается возможность снижения проницаемости канальцев для воды вследствие угнетения их чувствительности к АДГ либо уменьшение гипертоничности мозгового слоя.

В условиях патологии причинами неспособности почек к максимальному концентрированию мочи являются: 1) заболевания почек (хронический ГН, хронический пиелонефрит, амилоидоз почек, ОПН, гидронефроз, мочекаменная болезнь и т. д.); 2) снижение концентрации циркулирующего АДГ (причинами которой могут быть нарушение секреции АДГ и ускорение катаболизма его на периферии), истинный несахарный диабет, первичная полидипсия, хронический алкоголизм); 3) нечувствительность канальцев почек к АДГ и воздействие ингибиторов его действия (нефрогенный диабет, гиперкальциемия, гипокалиемия, повышенная продукция ПГЕ<sub>1</sub>, катехоламинов, воздействие  $\alpha$ -адренергических веществ); 4) осмотический диурез вне зависимости от причин, его вызвавших.

#### **Оценка способности почек к максимальному разведению.**

Оценка водовыделительной функции почек и их способности максимально разводить мочу определяется в условиях водной нагрузки, которая может быть однократной или длительной (непрерывной). При однократной водной нагрузке максимальный диурез сохраняется в течение короткого срока, при непрерывной нагрузке многократный прием воды поддерживает мочеотделение на максимальном уровне в течение длительного времени.

Противопоказаниями к проведению функциональных проб на максимальное разведение являются отечный синдром любого генеза, гипертоническая болезнь, хроническая коронарная недоста-

точность, сердечная недостаточность, состояние олигурии либо анурии при остром ГН, ОПН, нефротическом синдроме, ХПН.

В классической пробе Фольгарда на разведение больному натошак в течение 30 мин предлагают выпить не менее 1,5 л воды либо некрепкого чая или фруктового сока (из расчета 20—22 мл на 1 кг массы тела обследуемого). Далее в течение 4 ч каждые 30 мин определяют объем выделенной мочи, ее осмолярность и относительную плотность.

При оценке результатов пробы исходят из следующих критериев: у здорового человека в течение 4 ч выделяется не менее 75% выпитой жидкости; максимальное водовыделение, доходящее до 10—20% от величины клубочковой фильтрации, наблюдается во 2-й и 3-й получасовые периоды; относительная плотность мочи снижается до 1,001—1,002, осмолярность мочи падает ниже 100 мосмоль/кг H<sub>2</sub>O (до 58—64 мосмоль/кг H<sub>2</sub>O), концентрационный индекс всегда меньше 1 (чаще в пределах 0,2—0,3); при этом осмолярный клиренс — количество выделяемых осмотически активных веществ — существенно не изменяется. Клиренс осмотически свободной воды — величина всегда положительная, составляет более 10 мл/мин и характеризует объем воды, выделяемой почкой без осмотически активных веществ. Такой тип диуреза известен как „водный диурез“.

В условиях водной нагрузки увеличивается содержание воды во внеклеточной жидкости со снижением ее осмолярности. Гипосмолярность плазмы приводит к раздражению периферических осморцепторов и выраженному торможению секреции АДГ нейроголипофизом. В свою очередь блокада секреции АДГ обуславливает резкое снижение проницаемости дистального отдела нефрона и собирательных трубок для воды. В результате в этих отделах нефрона происходит реабсорбция осмотически активных веществ без эквивалентного количества воды и в конечном итоге выделяется гипотоническая моча.

На основании всего изложенного О. Шюк и соавт. (1961, 1975) предположили, что в условиях максимального водного диуреза имеется возможность оценить состояние функций изолированно дистального сегмента нефрона и собирательных трубок: 1) количество осмотически активных веществ, реабсорбируемых в дистальном сегменте и собирательных трубках

$C_{H_2O} = V(P_{осм} - U_{осм})$ ; 2) величину дистальной экскретируемой фракции осмотически активных веществ:

$$EF_{осм} = \frac{U_{осм}}{P_{осм}} \cdot 100\%, \text{ т. е. } C_{осм} \cdot 100\%;$$

3) реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона и дистальную эффективную секрецию калия:

$$R^d_{Na} = V(P_{Na} - U_{Na})$$

Дистальная эффективная секреция калия рассчитывается как:

$$\frac{U_K \cdot V - P_K \cdot V}{P_K} = C_K - V.$$

Таким образом, состояние максимального водного диуреза дает возможность клиницисту не только оценить способность почек к максимальному разведению, но и количественно охарактеризовать функции дистального сегмента нефрона.

Патофизиологическими причинами нарушения способности почек к максимальному разведению являются: а) недостаточное поступление жидкости в разводящий сегмент нефрона; б) нарушение реабсорбции электролитов в разводящем сегменте; в) проницаемость дистального отдела нефрона и собирательных трубок для воды.

В физиологических условиях нарушения максимального разведения наблюдаются при изменении физического режима обследуемого. Так, при переходе от длительной гипокинезии к обычной двигательной активности задержка выделения воды обусловлена компенсаторным перераспределением жидкостных фаз [Наточин Ю. В. и др., 1975]. На результаты пробы оказывают влияние психическое состояние больного [Dubovsky S. et al., 1973], предшествующая кровопотеря, потеря жидкости через желудочно-кишечный тракт [Рябов С. И. и др., 1979].

В клинической практике неспособность почек максимально разводить мочу имеет место при патологии, сопровождающейся снижением клубочковой фильтрации и изменением функции канальцев (см. соответствующие разделы нозологии), при эндокринной патологии (нарушение блокады секреции АДГ либо экстрагипофизарной его секреции, гипокортицизме, гипотиреозидизме и т. д.), при употреблении ряда лекарственных препаратов, влияющих на функцию почек (наркотики, барбитураты, клофибрат и др.).

Оценка способности почек к регуляции кислотно-щелочного состояния. КЩС означает постоянство концентрации водородных ионов, а условно также концентрации ионов буферных систем в экстрацеллюлярной жидкости. Концентрация водорода в жидкостях организма вследствие крайне малых величин выражается не в абсолютных значениях, а посредством отрицательного логарифма рН. В нормальных условиях рН крови колеблется в очень незначительных пределах (от 7,35 до 7,43), несмотря на поступление различного количества кислых и щелочных продуктов с пищей и метаболизм, что обеспечивается комплексной регуляцией легкими и почками. При обычной диете и нормальной вентиляции легких рН крови сохраняется неизменным при условии ежедневного выделения почками около 40—60 ммоль водорода. Механизмы подкисления мочи—секреция ионов водорода в ответ на реабсорбцию бикарбонатов и экскреция титруемых кислот и аммония—подробно изложены в разделе «Физиология почки».

В клинической практике для оценки способности почек поддерживать КЩС применяют исследование рН мочи, секреции аммиака, титруемых кислот и экскреции бикарбонатов. Техника исследования описана в руководствах О. Wrong и Н. David (1959), J. Elkinton (1960), Ю. В. Наточина (1974), С. И. Рябова и др. (1979).

У здорового человека рН мочи в нормальных условиях может колебаться в пределах 4,5—7,5, чаще смещаясь к низким значениям (в кислую сторону). Перегрузка мясной пищей способствует выделению более кислой мочи, в то время как овощная диета, обильное щелочное питье значительно повышают рН мочи. Титруемая кислотность мочи, т. е. количество водородных ионов, связанных с анионами слабых кислот, измеряется объемом щелочи, необходимым для повышения рН мочи до уровня рН крови. В норме экскреция титруемых кислот составляет 10—30 ммоль в сутки (7—21 мкмоль/мин).

Экскреция бикарбонатов в нормальных условиях невелика и составляет 1—2 ммоль в сутки; 99,9% профильтровавшихся бикарбонатов реабсорбируется в канальцах почек.

Секреция аммиака у здорового человека, равная 30—60 ммоль (21—35 мкмоль/мин), составляет свыше 60% от общего количества выводимых ионов водорода. При этом аммиак, связываясь с водородом, способствует выведению анионов сильных кислот (в виде солей аммония). С титрационной кислотностью выделяются анионы слабых кислот. Общая экскреция почкой кислоты — тотальная экскреция водородных ионов — составляет 40—90 ммоль в сутки, т. е. почки полностью выводят избыток кислот, содержащихся в обычной диете. Пределом выведения кислот является тот уровень титрационной кислотности и экскреции аммиака, при котором рН мочи достигает 4,5. При рН мочи ниже 6,0, т. е. в условиях полной реабсорбции бикарбонатов, общая экскреция водородных ионов составляет сумму суточной экскреции аммония и титруемых кислот.

Для характеристики аммонийногенеза применяется также вычисление аммонийного коэффициента — отношение секреции аммиака к общей экскреции водородных ионов (норма 0,645). Аналогичной информативностью обладает и отношение суточного выделения ионов аммония к титруемой кислотности мочи (норма 1,0—2,5). Эти показатели наиболее четко характеризуют функциональное состояние почек и резервы компенсации в условиях нагрузочных проб.

Нарушения экскреции водорода и аммония наиболее отчетливо выявляются в условиях метаболического ацидоза, который может быть вызван пероральным введением хлорида аммония. Функционирование почек в этих условиях направлено на противодействие метаболическому ацидозу, т. е. на сохранение постоянства рН крови за счет снижения рН мочи, повышения экскреции аммония и водородных ионов.

Общепринятыми являются два варианта нагрузочных проб с хлоридом аммония: кратковременная (10-часовая) и длительная (3-дневная). При выполнении кратковременной нагрузочной пробы (по Wrong и Davies) обследуемый натощак выпивает хлорид аммония (0,1 г на 1 кг массы тела, желательно в желатиновых капсулах), запив его 1 л воды. Кровь берут дважды: до нагрузки и через 2—4 ч после нее. Мочу собирают за 2 ч до

приема аммония, а затем ежедневно в течение 3 ч; особенно ответственным является период спустя 4—6 ч после кислотной нагрузки. У здоровых рН мочи в течение 5 ч снижается до 5,3 и менее; общая экскреция  $\text{H}^+$  превышает 60 мкмоль/мин; при этом экскреция титруемых кислот должна быть не менее 25 мкмоль/мин, а экскреция аммония — не ниже 35 мкмоль/мин.

При длительной нагрузочной пробе (по Elkinton) обследуемый ежедневно в течение 3 дней принимает хлорид аммония из расчета 0,1 г на 1 кг массы тела (дробно в течение 1—3 ч). Развитие метаболического ацидоза контролируется уменьшением щелочного резерва крови либо снижением концентрации стандартных бикарбонатов (SB) до 16—18 ммоль/л. По достижении состояния ацидоза на 3-и сутки собирают мочу под вазелин и определяют в ней исследуемые показатели. Длительная нагрузочная проба выявляет максимальную способность почек к поддержанию КЩС и по сравнению с пробой Wrong и Davies дает более стабильные результаты.

При нормальной функции почек рН мочи снижается до 5,0, суточная экскреция  $\text{H}^+$  в среднем составляет 96 ммоль, экскреция аммония — 63 ммоль, аммонийный коэффициент — 64,5%; концентрация бикарбонатов и хлоридов в крови не увеличивается более чем на 6 ммоль/л.

Неспособность почек снижать рН мочи менее 6,0, увеличивать экскрецию аммония и водородных ионов при наличии системного ацидоза наблюдается при почечном канальцевом ацидозе, гипокалиемии и гиперкальциурии.

При нефропатиях различного генеза степень нарушения изучаемых функций пропорциональна выраженности тубулоинтерстициального компонента. При развитии ХПН со снижением МДН происходит резкое угнетение абсолютной экскреции аммония, водородных ионов и снижение аммонийного коэффициента как показателя аммонιοгенеза; в то же время в перерасчете на действующий нефрон экскреция водородных ионов значительно превышает нормальный уровень и, по-видимому, является одним из механизмов адаптации функционирования органа при ХПН [Ратнер М. Я. и др., 1977].

Противопоказаниями к проведению кислотных нагрузочных проб являются заболевания, осложненные системным ацидозом (сахарный диабет, недостаточность коры надпочечников, метаболический ацидоз внепеченочного происхождения) и нефропатии различного генеза с заведомо выраженным нарушением почечных функций (в том числе почечный канальцевый ацидоз) в связи с опасностью усугубления ранее имевшегося ацидоза.

## ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ НЕФРОПАТИИ

Активность воспалительного процесса почек определяет темпы прогрессирования нефропатии, поэтому своевременное выявление активности и правильная оценка степени ее выраженности

важны для выбора адекватной терапии. Следует отметить трудности именно этого этапа обследования больного, так как достаточно надежных критериев активности до последнего времени не предложено, что, вероятно, связано прежде всего с недостаточной изученностью патогенеза нефропатий, разнообразием механизмов реализации активности (иммунологические механизмы, свертывающая система крови, ренин-ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система и др.).

Можно выделить клинические, биохимические, морфологические и иммунологические критерии активности нефропатий. ГН инфекционно-иммунной группы, связанный с бактериальной (особенно стрептококковой) инфекцией, характеризуется острым, бурным началом и достаточно быстрым снижением активности. Постинфекционно-иммунная группа ГН отличается обычно длительно сохраняющейся или часто рецидивирующей активностью. Клинически активность определяет течение хронического нефрита — скорость необратимого снижения функции почек. Быстро прогрессирующее течение — высокая стойкая или нарастающая активность — наблюдается чаще всего при наиболее тяжелых вариантах ГН (смешанном и подостром). Рецидивирующее течение с циклическими колебаниями активности свойственно нефротическому варианту ГН, персистирующее (низкая активность) — латентному и гипертоническому. Однако может наблюдаться быстро прогрессирующее течение нефротического и даже латентного ГН. Помимо таких признаков активности, как отеки с нарастающей протеинурией, гипертония, усиление гематурии, быстрое снижение фильтрационной функции, определенную ценность имеет и ряд других признаков, в частности проявления внутрисосудистой коагуляции (ВСК): кровоточивость, обилие кровоподтеков в сочетании со склонностью к тромбозам.

Среди биохимических проявлений активности наиболее важны лабораторные признаки нефротического синдрома (диспротеинемия с ускорением СОЭ, гипер- $\alpha_2$ -глобулинемией, иногда с повышением  $\gamma$ -глобулинов крови), гиперкоагуляции и ВСК, обнаружение азотемии при нормальных размерах почек, выявление в моче органоспецифических почечных ферментов (трансаминаза, изоэнзимы ЛДГ).

Все большее практическое значение приобретают иммунологические признаки активности, среди которых следует назвать уровень комплемента, IgG, содержание В- и Т-лимфоцитов в периферической крови, обнаружение циркулирующих иммунных комплексов и наличие положительной реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) на почечный антиген. В то же время иммунологические критерии не имеют значения для оценки активности неиммунокомплексных нефропатий (генетические нефриты, липоидный нефроз, фокальный сегментарный гиалиноз, отдельные формы мезангиального нефрита, диабетическая нефропатия). Морфологические критерии не являются определяющими в оценке активности. Обнаружение диффузной пролифе-

рации гломерулярных клеток, обильного отложения иммунных комплексов и (или) фибрина всегда свидетельствует о высокой активности нефрита, так же как и выявление морфологом мезанглокапиллярного, экстракапиллярного ГН, диффузного волчаночного ГН, фокального сегментарного гиалиноза, гемолитико-уремического синдрома. Однако отсутствие морфологических признаков активности не исключает высокую активность нефрита. Это особенно касается нефротического варианта ГН, когда при „неактивном” с морфологической точки зрения диффузном фибропластическом нефрите возможен хороший ответ на иммунодепрессанты. С другой стороны, морфологические признаки умеренно активного нефрита могут обнаруживаться при отсутствии каких-либо клинико-лабораторных проявлений — так называемый субклинический ГН при печеночной нефропатии, СКВ.

Особенно трудной является оценка активности в терминальной стадии заболевания. Наличие тяжелой уремии, обычно соответствующей выраженному сморщиванию почек, казалось бы, исключает сколько-нибудь улавливаемую активность нефрита. Однако нередко кажущееся внезапным возникновение терминального состояния, сменившего длительный период компенсации, заставляет считать правомерным предположение, что одной из причин этого срыва компенсации может быть и обострение процесса.

Таким образом, в настоящее время можно выделить ряд клинических и лабораторных признаков активности нефропатий (табл. 7). Однако большая их часть имеет относительное значение. Поэтому только комплексный подход с обязательным тщательным изучением динамики течения болезни (стабилизация или быстрое прогрессирование симптомов нефропатий) позволяет выявить обострение, в том числе и маловыраженное, и своевременно решить вопрос о рациональном лечении.

Таким образом, современная нефрология обладает большим количеством методов, позволяющих максимально приблизиться к истинному диагнозу. Ошибочная трактовка данных, получаемых при обследовании, влечет за собой неправильную лечебную тактику: с одной стороны, лишаящую больного возможности улучшения состояния и даже излечения, с другой — обрекающую его на необоснованный длительный прием препаратов (например, кортикостероидов, цитостатиков), способных ухудшить состояние. Поэтому знакомство с наиболее типичными ошибками в нефрологической практике может представлять определенный интерес.

Кажется, что труднее всего ошибиться на первом этапе диагностики, так как признаки ведущих синдромов болезней почек хорошо известны, и тем не менее ошибки возможны, что связано прежде всего с частой нехарактерностью жалоб, а главное — с недооценкой изучения анамнеза. Например, внезапно наступившие диспепсия, судороги могут оказаться первыми проявлениями латентно развивающейся уремии при ранее недиагности-

Таблица 7 Признаки активности нефропатий

Признак	Активность нефропатий	
	низкая	высокая
Суточная протеинурия	Стабильная (до 1—2 г)	Нарастающая (на 2—6 г за 2—4 нед)
Гематурия	До 5000 в 1 мл (6—10 в поле зрения)	Более 5000 в 1 мл (свыше 20—40 в поле зрения)
Фильтрационная функция почек	Стабильная	Снижается (в течение месяца на 20 мл в минуту)
γ-Глобулин	Менее 15 отн. %	Более 20 отн. %
Фибриноген крови	12—14 мг	Свыше 20 мг
Циркулирующие иммунные комплексы	Отсутствуют	Обнаруживаются в значительном количестве
IgG крови: при ГН Брайта » волчаночном ГН	Норма (500—1100) Норма	Снижен (менее 300) Повышен (более 1500)
Комплемент сыворотки крови	Более 20 единиц	Снижен (менее 20 единиц)
В-лимфоциты крови	5—15% (до 300 в 1 м <sup>3</sup> )	Повышены (более 15%)
Т-лимфоциты »	40—35%	Снижены (менее 35%)
PTMЛ на почечный антиген LE-клеточный феномен мочи	Отрицательная Отрицателен	Положительная Положителен

рованном заболевании почек, но трактоваться как заболевание желудочно-кишечного тракта, нервной системы.

1. Больной Н., 75 лет, обратился к врачу по поводу болей в эпигастрии, рвоты, похудания, лихорадки. В связи с подозрением на опухоль поджелудочной железы был направлен в специализированное гастроэнтерологическое отделение, где был в этом плане тщательно обследован. При исследовании крови были обнаружены высокие цифры азотистых шлаков. Более подробный расспрос больного выявил, что он в течение многих лет страдал мочекаменной болезнью. Это подтвердило диагноз: ХПН, развившаяся на почве калькулезного пиелонефрита.

2. Больному с анемией, кожными геморрагиями и лейкоемией до 100 000 был поставлен диагноз хронического лейкоза. Обнаружение при осмотре уремического запаха и шума трения перикарда послужило основанием для пересмотра диагноза. При биохимическом исследовании и на вскрытии был подтвержден диагноз терминального нефрита с вторичным анемически-геморрагическим синдромом и токсическим лейкоцитозом.

Явные клинические признаки активности процесса иногда отсутствуют и при нефротическом синдроме. Ранее назначение мочегонных или присоединение почечной недостаточности могут быстро ликвидировать отеки (наоборот, отечный синдром у нефрологического больного может быть связан с присоединяющейся сердечной недостаточностью или синдромом недостаточного всасывания — малабсорбцией, например при амилоидозе с



поражением кишечника). Равным образом отсутствие гиперхолестеринемии не означает отсутствия такого характерного для классического нефротического синдрома нарушения липидного обмена, которое может быть выявлено исследованием, например, триглицеридов или  $\beta$ -липопротеидов.

При обнаружении гипертонического синдрома иногда недооцениваются черты его злокачественности, что также влечет за собой ошибочную тактику лечения — теперь хорошо известна возможность реноваскулярного генеза такой гипертензии, особенно у лиц молодого возраста, когда своевременная хирургическая коррекция может полностью нормализовать артериальное давление [Петровский Б. В., Крылов В. С., 1968].

Особенно часты врачебные ошибки на втором этапе обследования нефрологического больного — дифференциальной диагностики. Недостаточное знание клиники основных нефропатий (например, неверное представление о редкости амилоидоза), незнание редких или относительно редких форм (нефропатий при системных васкулитах, болезнях крови, саркоидозе, подагре и др.), скудные представления о генетических нефропатиях способствуют возникновению таких ошибок. Не меньшее значение имеет и ряд других причин. Из них следует в первую очередь назвать упрощенное понимание и однозначность трактовки отдельных признаков болезни. Это особенно касается, например, лейкоцитурии, возникновение которой часто шаблонно влечет за собой назначение антибактериальных препаратов (в том числе при остром нефрите, нефротическом синдроме). Наоборот, истинные воспалительные процессы, особенно апостематозный нефрит, протекающий иногда и без лейкоцитурии, распознаются поразительно редко. В этом плане важен качественный анализ лейкоцитурии, выявляющий преобладание нейтрофилов при пиелонефрите и значительную лимфоцитурию при ГН [Козловская Л. В. и др., 1975], как и при кризе отторжения почечного трансплантата [Петровский Б. В. и др., 1969]. Сложна трактовка изолированной гематурии. С одной стороны, она часто является признаком так называемого гематурического варианта хронического нефрита или доброкачественно протекающей IgA-нефропатии, с другой — несомненно, это важный признак мочекаменной болезни или опухоли почек, а иногда просто проявление нефроптоза. Наконец, протеинурия — наиболее общий и постоянный симптом всех нефропатий — иногда может и не быть признаком диффузного поражения почек (ортостатизм, высокая лихорадка, выраженная сердечная недостаточность), и неправильная трактовка этого симптома приводит к неоправданному применению ряда дополнительных методов исследования, включая и биопсию почки.

Нередко отдельный симптом фетишизируется до степени патогномичного, что также влечет за собой ошибочную диагностику. Так, чрезвычайно распространено выявление симптома Пастернацкого, который по существу не бывает положительным.

у подавляющего большинства нефрологических больных. Мочевой белок Бенс-Джонса встречается не только при миеломе, а иногда при амилоидозе почек и даже при нефротическом нефрите; так называемые волчаночные клетки обнаруживаются при некоторых нефропатиях с неспецифическими реакциями.

Следует помнить о ряде заболеваний, приводящих к появлению симптомов, а иногда и синдромов, считающихся „почечными“. Так, макрогематурия, которая может быть признаком опухоли мочевого пузыря или цистита, или лейкоцитурия как признак инфекционного процесса в нижних мочевых путях, могут привести к одновременному обнаружению и белка в моче за счет большого количества этих форменных элементов. Особенно часто в этих случаях ошибочное определение локализации процесса при формальном сопоставлении симптома и „провоцирующего фактора“ (охлаждение, вирусная инфекция и др.).

Азотемия не всегда является почечным симптомом: значительное повышение мочевины крови может быть обусловлено катаболизмом белка (тканевого или алиментарного).

Несомненно, креатинин крови наиболее точно характеризует выраженность почечной недостаточности, однако в старческом возрасте и этот показатель не следует переоценивать и абсолютизировать: у пожилых лиц образование и экскреция креатинина снижаются параллельно уменьшению мышечной массы тела.

Часты диагностические ошибки при кажущейся „изолированности“ поражения почек, проявляющегося мочевым, нефротическим или, реже, гипертоническим синдромами. Диагностируемый в этих случаях нефрит может быть маской другого заболевания, нередко многосистемного характера. Наиболее часто под „нефритической маской“ выступает НС как проявление СКВ, геморрагического васкулита, миеломной болезни, системного амилоидоза, паранеопластических (особенно при опухоли легкого, почек) и параспецифических (например, при активном туберкулезе) реакций.

Определенная категория ошибок в нефрологии связана с переоценкой значения отдельных методов обследования больного. Это относится и к биопсии почки. Данный метод является по существу единственным (при отрицательных результатах биопсии ткани десны и слизистой оболочки прямой кишки) в диагностике амилоидоза; в некоторых случаях результаты биопсии важны и для выбора терапевтической тактики: так, обнаружение очагового склероза клубочков делает бессмысленным назначение кортикостероидов даже при выраженном нефротическом синдроме. Однако без клинического анализа оценка результатов биопсии часто носит весьма формальный характер: например, типичный мембранозно-пролиферативный ГН, обнаруженный при биопсии, может быть проявлением геморрагического васкулита, а при этой этиологии нефрита кортикостероиды неэффективны. Не всегда результаты биопсии определяют выбор метода активного лечения; даже выявление далеко зашедших изменений в

некоторых случаях не исключает терапии иммунодепрессантами, например цитостатиками.

Ошибки могут быть допущены и в оценке активности нефропатий. Возможность их усугубляется трудностями выявления признаков активности болезней почек, что особенно относится к стадии ХПН. В ряде случаев об обострении заболевания свидетельствуют возникновение нефротического синдрома, нарастающие протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, усиление диспротеинемии, изменение иммунологических показателей и др. Но иногда признаком активности нефропатии может быть внезапное появление или резкое усугубление почечной недостаточности. В этих случаях чаще всего думают о терминальной стадии болезни, ограничивая лечение только симптоматическими средствами, что лишает больного шанса на улучшение функций почек в случае применения активной патогенетической терапии (цитостатики, гепарин). В оценке течения болезни у каждого больного имеет также важное значение выявление эпизодов резкого ухудшения состояния в связи с присоединением инфекции или сосудистого тромбоза, к которым так склонны больные с нефротическим синдромом, с катастрофическим ухудшением показателей болезни (вплоть до анурии). Эти эпизоды нередко считают проявлением прогрессирующей активности нефропатии или даже терминальной стадией болезни. Благодаря правильной трактовке этих состояний назначается соответствующая терапия (антибиотики, антикоагулянты), что нередко значительно улучшает ближайший прогноз.

Итак, изучение нефрологического больного включает несколько этапов, которые являются обязательными при первичном обследовании. В дальнейшем, при динамическом наблюдении, когда диагноз, как правило, меняется редко, обычно оцениваются активность процесса и функциональное состояние почек. Полученные данные позволяют врачу ответить на ряд вопросов, прежде чем предпринять попытку активного лечения: насколько выражена клиническая симптоматика, какова степень активности нефропатии, имеет ли место первичный нефрит или нефрит в рамках системного заболевания, острый нефрит или обострение хронического нефрита, каковы естественные тенденции течения болезни (в сторону улучшения или ухудшения процесса) и результаты предшествующего лечения; кроме этого, необходимо решить ряд деонтологических проблем (в частности, связанных с полом и возрастом больного); наконец, следует быть уверенным в том, что исключены тромбоз почечных вен, амилоидоз, паранеопластический и параспецифический (при туберкулезе) характер нефропатии. При соответствующей возможности проведения пункционной биопсии почки желательно уточнить морфологический вариант нефрита — степень выраженности фибропластических и склеротических изменений, делающих в большинстве случаев активную терапию малоперспективной.

## ПОЧЕЧНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Под почечным гипертоническим синдромом (ПГС) обычно понимают артериальную гипертонию, патогенетически связанную с заболеванием почек, будь то заболевание почечной паренхимы (гломерулонефриты, пиелонефрит, кистозная почка и др.), почечных артерий (атеросклероз, фибромускулярная гиперплазия), внутрпочечных сосудов (васкулиты, нефроангиосклероз), гибель почечной ткани (ХПН как исход какого-либо заболевания почек) и даже отсутствие почки (ренопривная гипертония).

Почки играют большую и многообразную роль в регуляции артериального давления. Любое заболевание почек — одностороннее или двустороннее, острое или хроническое — может сопровождаться артериальной гипертонией — от легкой, лабильной, до злокачественной. Таким образом, ПГС является одним из ведущих признаков заболевания почек. Вместе с тем надо отметить, что ПГС может быть выраженным или вообще отсутствовать при одной и той же клинической и морфологической картине. Сохранение гипертонии после перенесенного острого заболевания почек обычно указывает на неполное выздоровление. При недостаточном леченном хроническом заболевании почек ПГС, раз возникнув, обычно стабилизируется или нарастает. Даже малосимптомная лабильная гипертония может в редких случаях перейти в злокачественную, вероятно, при наложении добавочного патогенетического фактора.

В первые годы своего существования ПГС особенно заметно связан с почечными факторами. Он может утяжеляться при обострении почечного процесса или быть частично или полностью обратимым в случае успешного лечения заболевания почек. Если стабильный ПГС существует более 2 лет, то в дальнейшем его выраженность менее отчетливо связана с течением почечного заболевания, вплоть до развития ХПН. В сравнительно редких случаях удается клинически констатировать полное излечение заболевания почек с сохранением, однако, вызванной им артериальной гипертонии. В этих случаях можно говорить о гипертонической болезни как исходе определенной нефропатии.

Клинические проявления собственно ПГС, его осложнения существенно не отличаются от картины, наблюдаемой при гипертонической болезни. Связь гипертонии с заболеванием почек не может быть установлена по каким-то особенностям гипертонического синдрома. Такая связь выявляется лишь при общем обследовании больного. Выраженный ПГС сам по себе обычно способствует снижению функции почек, существенно ухудшает течение и прогноз почечного заболевания, приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, иногда затрудняет патогенетическое лечение. Почки являются органом-мишенью, т. е. органом, в первую очередь подверженным неблагоприятному влиянию артери-

альной гипертензии любого происхождения или механизма. Любая значительная и достаточно продолжительная гипертензия способствует развитию нефроангиосклероза независимо от наличия или отсутствия других изменений в почках. Развитие нефроангиосклероза может поддерживать протеинурию, изредка сопровождается гематурией, ведет к снижению клубочковой фильтрации и далее к развитию ХПН. При гипертонической болезни обычного (незлокачественного) течения нефроангиосклероз редко достигает значительного развития и исход в ХПН нехарактерен (Е. М. Тареев). При наличии заболевания почек тяжелый ПГС определенно ускоряет развитие почечной недостаточности, а адекватное гипотензивное лечение может улучшить функцию почек.

### ПАТОГЕНЕЗ

**Электролиты и вода.** С точки зрения влияния на артериальное давление наибольшее значение имеют натрий и вода. Уровень в крови натрия влияет на содержание других ионов — калия, хлоридов, кальция, магния, а также на секрецию ренина, альдостерона и антидиуретического гормона.

Ненормально функционирующие почки могут не обеспечить должного выведения натрия и воды. Задержка их в организме приводит к развитию артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, набухания сосудистой стенки и повышения чувствительности ее рецепторов к прессорным влияниям. Повышение артериального давления в этих случаях можно рассматривать и как компенсаторную меру, которая направлена на восстановление функции почек.

В последние годы все большее внимание уделяется почечным депрессорным факторам и их роли в патогенезе гипертонических состояний. Один из простагландинов — простагландин А, обладающий наиболее сильным гипотензивным свойством, выделен только из почечной ткани. Вероятно, простагландины продуцируются в почках осмиофильными липидными гранулами интерстициальных клеток мозгового вещества [Muehrke R. et al., 1969]. Число гранул меньше у животных с экспериментальной гипертензией, чем у контрольных [Tobian L., 1972].

Простагландинам приписывается роль натрийуретического гормона. Введение простагландинов А<sub>2</sub>, Е<sub>2</sub>, F<sub>1,2</sub> устраняет или уменьшает экспериментальную почечную гипертензию. Имеются клинические данные о гипотензивном действии инфузии простагландина А<sub>2</sub>, которое сопровождалось расширением артериол и увеличением минутного объема крови [Lee J. et al., 1967, 1971, 1973]. При этом почечный кровоток возрастает, активность ренина в плазме не меняется. Не исключается, что патогенез эссенциальной гипертензии может быть связан с дефицитом простагландинов.

Обнаруживается определенный антагонизм между действием простагландинов и ренин-ангиотензиновой системой. Ангиотен-

зин II увеличивает общее периферическое сопротивление, урежает сердечный ритм, уменьшает натрийурез и диурез, понижает активность ренина, увеличивает содержание глюкозы в крови. Простагландины обладают в отношении указанных функций противоположным действием [Werning C., Siegenthaler W., 1970]. Равновесие достигается с помощью механизма обратной связи. Обнаружена обратная зависимость между содержанием ренина и простагландиноподобных веществ в ишемических почках, удаленных у больных реноваскулярной гипертонией [Некрасова А. А. и др., 1970]. Нарушение взаимодействия этих систем играет роль в патогенезе экспериментальной почечной гипертонии [Шхвацабая И. К. и др., 1971].

К регуляции натрийуреза, по-видимому, имеет отношение и кининовая система. Кинины — биологически разносторонне активные полипептиды, образующиеся в крови и тканях (в частности, в почках) под влиянием ферментов калликреинов, представляют собой в отношении кровообращения депрессорную систему функциональных антагонистов ангиотензина с выраженным ренотропным действием [Пасхина Т. С., 1966; Некрасова А. А. и др., 1967, 1973]. Брадикинин и каллидин снижают артериальное давление в результате расширения мелких сосудов со снижением общего периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса. Эта система, вероятно, имеет отношение и к регуляции внутрипочечного кровотока. Брадикинин оказывает натрийуретическое действие: введение его в почечную артерию вызывает увеличение натрийуреза на стороне введения [Adetuiybi A., Mills J., 1972]. По данным А. А. Некрасовой и соавт., длительное повышение активности кининовой системы в ответ на повышение сопротивления почечных сосудов приводит к истощению этой системы при нагрузках с еще большим повышением почечного сосудистого сопротивления и тенденцией к снижению почечного кровотока.

Конкретное клиническое значение нарушений депрессорных систем в патогенезе ПГС недостаточно ясно.

Роль гипергидратации как основного звена в патогенезе поддержания артериальной гипертонии наиболее очевидна при ОПН, остром нефрите, ренопривной гипертонии и у многих больных с ХПН в терминальной фазе. Эти больные плохо переносят нагрузку жидкостью и солью и, наоборот, артериальное давление снижается у большинства из них при удалении излишков воды и натрия посредством гемодиализа. При хронических заболеваниях почек с ПГС содержание общего обменноспособного натрия в организме имеет лишь небольшую тенденцию к увеличению и предполагается перераспределение натрия в организме в сторону увеличения внутриклеточной его фракции [Шхвацабая И. К. и др., 1976].

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.** Одной из эндокринных функций почек является выработка ренина юкстагломерулярными клетками. Секреция ренина стимулируется паде-

нием концентрации натрия в крови и снижением артериального давления, а также различными агентами, известными как  $\beta$ -адреностимуляторы. В плазме ренин реагирует с продуцируемым в печени ангиотензиногеном ( $\alpha_2$ -глобулином), образуя малоактивный декапептид ангиотензин I, который затем в результате ферментативного процесса превращается в октапептид ангиотензин II, являющийся сильным вазоконстриктором. Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и увеличивает реабсорбцию натрия в канальцах почки; он связан также с симпатической нервной системой, активирует выделение катехоламинов надпочечниками. Ангиотензин II сравнительно быстро инактивируется в крови ферментом ангиотенгиназой, метаболиты выделяются почками. Таким образом, указанные процессы, условно объединяемые в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, во многих звеньях связаны с функцией почек.

У некоторых больных с ПГС активность ренина в плазме увеличена, что может способствовать повышению артериального давления. По-видимому, этот процесс играет роль при тех заболеваниях почек, при которых может возникнуть ишемия в области юктагломерулярных клеток, однако они функционально должны быть сохранены. При стенозе почечной артерии нередко обнаруживается повышение активности ренина, особенно в крови из почечной вены на пораженной стороне, или повышенный выброс ренина в ответ на стимуляцию (резкое ограничение соли). У небольшой части больных с терминальной почечной недостаточностью гипертония является ренинзависимой. Гемодиализ у них не способствует снижению гиперрениемии и артериального давления, тогда как двусторонняя нефрэктомия понижает ренин плазмы и дает гипотензивный эффект. Увеличение активности ренина плазмы и пропорциональное повышение артериального давления находят у части больных с различными паренхиматозными заболеваниями почек. При злокачественном гипертоническом синдроме активность ренина и ангиотензина обычно увеличена [Pickering G., 1968; Куценко А. И. и соавт., 1980], однако это отчасти или полностью может быть следствием некротизирующего поражения артериол и вторичной ишемии почек при этом синдроме. Повышенная активность ренина плазмы бывает у лиц, страдающих (обычной незлокачественной) гипертонической болезнью и, таким образом, сама по себе не имеет дифференциально-диагностического значения.

Надо отметить, что у тех больных, у которых находят повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, по-видимому, в большинстве случаев оно не является единственным или ведущим механизмом поддержания ПГС.

**Нервная система.** Хотя центральнонервное звено регуляции артериального давления существенно не затронуто при заболеваниях почек, различные неблагоприятные влияния на центральную нервную систему, эмоциональный стресс могут оказаться добавочным фактором, утяжеляющим течение ПГС.

Больные с ПГС могут быть весьма чувствительными к эмоциональным воздействиям и реагировать на них гипертоническими кризами.

Вегетативная регуляция кровообращения связана с вазомоторными центрами головного мозга. Эти центры подвержены влиянию многочисленных факторов. Существенным признается рефлекторное влияние со стороны барорецепторов, находящихся в каротидном синусе, аорте, легочной артерии и других зонах, основная функция которых, видимо, и сводится к выравниванию артериального давления путем обратной связи. По современным представлениям, артериальная гипертония, вызванная какой-либо причиной, существующая в течение нескольких дней, приводит к снижению чувствительности барорецепторов, что ориентирует вегетативную регуляцию кровообращения на более высокий уровень артериального давления.

Изучение барорецептивной активности у больных с ХПН по крутизне линейной регрессии интервала  $R-R$  и систолического артериального давления в ответ на изменение артериального давления, вызванное быстродействующими медикаментами, показало, что чувствительность барорецепторов снижена у больных почти независимо от высоты давления, как до нефрэктомии, так и после нее [Lazarus J. et al., 1973]. Авторы предполагают, что это может быть обусловлено многими факторами — длительно существующей гипертонией у части больных, анемией, поражением сердца, но прежде всего — вторичной вегетативной нейропатией, свойственной больным с ХПН.

Увеличение симпатической активности может быть связано с повышенным образованием катехоламинов, замедленным их метаболизмом и выделением, а также с повышением сердечно-сосудистой адренергической реактивности. При ХПН происходит некоторое замедление метаболизма катехоламинов. Реактивность адренергических рецепторов, в частности бета-рецепторов, через которые реализуется высвобождение ренина, определяется многими факторами, включая содержание в крови мочевины, рН крови, и, таким образом, может оказаться измененной при ХПН.

Сосудистую реактивность при артериальной гипертонии в целом находят повышенной, хотя изменения ее могут быть неодинаковыми в разных бассейнах и при различных заболеваниях, сопровождающихся гипертонией. Этот вопрос всесторонне изучен путем измерения регионарного давления и кровотока с местным введением вазоактивных веществ (чтобы избежать рефлекторных влияний) и местным определением количества вазоактивного вещества и радиуса сосуда при стандартных условиях [Mendlowitz M., 1974]. Увеличение реактивности сосудов пальца руки более характерно для гипертонической болезни, в то время как при ПГС оно выявляется лишь у некоторых больных. Выявляемое при гипертонии повышение сосудистой реактивности обычно не является строго специфичным, т. е. оно относится к



различным неврогенным и гуморальным, эндогенным и экзогенным факторам, вызывающим вазоконстрикцию. Оценка сосудистой реактивности в клинике становится все более доступной [Палеев Н. Р. и соавт., 1977; Подколотная О. А. и соавт., 1978; Дзизинский А. А., Щепотин Ю. Б., 1980, и др.].

По-видимому, особенности нервной регуляции в большинстве случаев играют второстепенную роль в поддержании ПГС.

**Наследственность. ПГС и гипертоническая болезнь.** Наследственность не играет существенной роли при наиболее распространенных заболеваниях почек.<sup>1</sup> Значение ее признается для поликистоза, диабетического гломерулосклероза, некоторых форм первичного амилоидоза.<sup>2</sup> Следует, однако, отметить, что гипертоническая болезнь, в возникновении которой роль наследственного фактора признается большинством авторов, достаточно часто, чтобы иногда случайным образом сочетаться с заболеванием почек. Примерно 10% населения страдают гипертонической болезнью. Если допустить возможность случайных сочетаний гипертонической болезни и заболевания почек, надо признать, что 10% лиц с заболеваниями почек страдают также гипертонической болезнью. В таких случаях у больного почечным заболеванием с ПГС в семье может быть выявлена необычно частая артериальная гипертония. Нераспознавание сочетанной природы гипертонии может быть одной из причин отсутствия гипотензивного эффекта оперативного лечения одностороннего поражения почек. Выявление лиц с сочетанной природой гипертонии представляется практически очень трудным, если последовательность развития у пациента гипертонической болезни и заболевания почек не установлена документально. Известное диагностическое значение может иметь то обстоятельство, что пик заболеваемости гипертонической болезнью относится к более позднему возрасту, чем максимум заболеваемости болезнями почек с ПГС.

ПГС по многим клиническим и патофизиологическим аспектам тесно связан с гипертонической болезнью. Обращает на себя внимание обнаруженное рядом авторов повышение активности ренина крови и гипертрофии юкстагломерулярного аппарата у части больных в начальной стадии гипертонической болезни [Шхвацабая И. К., Коздоба О. А., 1975]. Существует мнение, что наследственный дефект при гипертонической болезни проявляется нарушением именно деятельности почек. Согласно развиваемым Ю. В. Постновым (1972—1981) представлениям, в основе гипертонической болезни лежит генетически обусловленный дефект проницаемости клеточных мембран, в частности, для натрия, что отягощает функцию почек и, по предположению автора, активизирует сервомеханизмы, поддерживающие повышение артериального давления. Таким образом, почке приписывается существенная роль в развитии эссенциальной гипертонии. Некоторые авторы [Grollman A., 1969] указывают даже на условность разделения ПГС и гипертонической болезни вообще, счи-

тая, что гипертония при гипертонической болезни также является нефрогенной. Разумеется, эти взгляды не являются основанием для пересмотра существующих нозологических подразделений. Под ПГС все однозначно понимают гипертонические состояния, патогенетически связанные с первичным заболеванием почек.

**Региональный кровоток, ПГС и атеросклероз.** Обнаружены некоторые особенности региональной гемодинамики при ПГС по сравнению с гипертонической болезнью. По J. Brod и соавт. (1975), при умеренном ПГС (хронический нефрит, пиелонефрит — без почечной недостаточности и анемии) найдено увеличение сердечного выброса, главным образом ударного объема, повышение сопротивления сосудов почек и кожи; общее периферическое сопротивление, сопротивление сосудов мышц и висцеральное сосудистое сопротивление были нормальными. При гипертонической болезни чаще отмечалось увеличение общего периферического сопротивления, висцерального сосудистого сопротивления и сопротивления сосудов почек, а сопротивление сосудов мышц оказалось сниженным.

Длительно существующий и недостаточно леченный ПГС, как и всякий гипертонический синдром, ведет к гипертрофии сосудистой стенки, изменению интимы, атеросклерозу. Гипертонический синдром является одним из наиболее сильных и несомненных факторов риска атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца. ПГС, особенно в сочетании с гиперлипидемией, наблюдаемой у некоторых лиц с болезнями почек (нефролитический синдром, ХПН), также может быть таким фактором риска. Утолщение интимы и атеросклероз могут распространяться и на крупные сосуды и аорту. Атеросклероз почечных артерий в свою очередь может вести к ишемии почки и через активацию ренин-ангиотензинового механизма поддерживать или усиливать гипертонию.

**Центральная гемодинамика.** Нарушения отдельных звеньев регуляции артериального давления могут вести к гипертонии через изменения центральной гемодинамики различного характера, а именно путем преимущественного увеличения сердечного выброса или общего периферического сопротивления, или обоих этих показателей. Среди показателей центральной гемодинамики, доступных для клинического изучения, относительно большее значение имеет величина сердечного выброса, получаемая, например, непосредственно при обработке кривой разведения. Общее периферическое сопротивление рассчитывается, исходя из минутного объема и среднего артериального давления, и как производная величина включает ошибки измерения исходных величин. Поэтому при выделении гемодинамических вариантов нам представляется более правильным опираться на минутный объем, хотя любые сдвиги в центральной гемодинамике, сопровождающие повышение артериального давления, предполагают несоответствие между минутным объемом и общим периферическим сопротивлением (в частности, в случае высокого минутно-

го объема — недостаточное уменьшение сосудистого сопротивления).

Мы исследовали центральную гемодинамику методом разведения красителя у 174 больных с различными хроническими заболеваниями почек с ПГС, находившихся в стационаре. К нормальному сердечному выбросу (эукинетический вариант) мы отнесли минутный объем от 4,5 до 7,5 л (что соответствует  $M \pm 1,5\sigma$  нашей контрольной группы). Вариант с минутным объемом менее 4,5 л считали гипокинетическим, более 7,5 л — гиперкинетическим.

При хронических паренхиматозных заболеваниях почек с ПГС (без сердечной и почечной недостаточности) изменения центральной гемодинамики оказались весьма различными. Несколько более характерным является увеличение сердечного выброса, наблюдавшееся у большинства больных, и в меньшей степени — повышение общего периферического сопротивления. Отмечены некоторые особенности клинической характеристики больных с различными гемодинамическими вариантами ПГС. Больные с гиперкинетическим вариантом отличались в среднем более молодым возрастом, несколько меньшей продолжительностью гипертонического синдрома и явным преобладанием лабильной гипертонии. Уровень артериального давления колебался в широких пределах при разных вариантах, но в среднем был более низок при гиперкинетическом варианте. У больных с гипокинетическим вариантом отмечены противоположные тенденции. Снижение артериального давления в процессе лечения сопровождалось снижением сердечного выброса у больных с гиперкинетическим вариантом и снижением общего периферического сопротивления у больных с гипокинетическим вариантом.

Для больных, у которых хроническое заболевание почек с ПГС осложнилось сердечной недостаточностью, несколько более характерным оказалось гипокинетическое кровообращение с высоким общим периферическим сопротивлением. При ХПН ПГС почти закономерно сочетается с гиперкинетическим кровообращением.

Общее периферическое сопротивление определяется не только просветом артериол, но и вязкостью крови.

Вязкость крови в больших сосудах в основном зависит от содержания в ней эритроцитов, а в малых сосудах играет роль также содержание и состав белка плазмы. У большинства больных с ПГС вязкость крови не изменена. При ХПН, сопровождающейся обычно анемией, и при нефротическом синдроме особенности крови способствуют скорее снижению общего периферического сопротивления.

Отсутствие гемодинамического стереотипа при ПГС показано многими исследователями. Попытки выделить наиболее характерные гемодинамические варианты при определенных нозологических формах дают противоречивые результаты. Например при реноваскулярной гипертонии некоторые авторы находят склонность к увеличению сердечного выброса [Frohlich E. et al. 1967]. А. П. Рапопорт (1973) обнаружил, что ПГС при хроническом пиелонефрите и нефроптозе без сужения почечной арте

рии сочетается с повышением сердечного выброса, а при сужении почечной артерии и при тяжелых паренхиматозных заболеваниях почек — с повышением общего периферического сопротивления. Б. М. Шершевский и Е. С. Жестикова (1976) показали, что у большинства больных хроническим нефритом и особенно хроническим пиелонефритом гипертония сочетается с увеличением общего периферического сопротивления и лишь у меньшей части больных, преимущественно хроническим нефритом, отмечено и повышение сердечного выброса. Л. И. Фогельсон и Т. Е. Сокирко (1970) нашли, что при ПГС показатели общей гемодинамики в среднем вообще мало изменены, незначительно увеличены сердечный выброс и общее периферическое сопротивление, мало уменьшен объем циркулирующей крови.

Нами показано, что, несмотря на некоторые характерные тенденции, выявляемые при анализе средних данных по группам, практически при всех изученных нозологических формах можно встретить все гемодинамические варианты. Исключение составляет злокачественный гипертонический синдром, при котором гиперкинетический вариант не встречался. Таким образом, учитывая важность этого вопроса для выбора лечения, представляется важным внедрение в практику и распространение доступных методов, позволяющих прямо или косвенно оценить основные особенности центральной гемодинамики у каждого больного с ПГС.

**Заключение по патогенезу ПГС.** Поражение почек может привести к артериальной гипертонии различными путями. Задержка натрия и воды ведет к увеличению объема крови, в части случаев — к повышению сердечного выброса. Одновременно отек сосудистой стенки может увеличить общее периферическое сопротивление как механическим путем, так и вследствие усиления сосудистой реактивности на вазопрессорные вещества даже в нормальных концентрациях. Этот механизм наиболее очевиден при остром нефрите и ОПН. Поражение сосудов почек (больших и малых), приводя к местной ишемии, запускает ренин-ангиотензиновый механизм. Иммуное поражение артериол (только почек или более широкое), как это может наблюдаться при хроническом ГН, волчаночном нефрите, узелковом периартериите, амилоидозе и некоторых других заболеваниях, ведет к повышению общего периферического сопротивления и гипертонии независимо от вазоконстрикции и изменения сосудистой реактивности. Гибель почечной ткани сопровождается снижением эндокринной функции почек, в частности уменьшением выработки некоторых простагландинов. Конкретная роль этого фактора в поддержании гипертонии при ХПН, а также ренопривной гипертонии, остается малоизученной. Снижение чувствительности барорецепторов и ускорение в дальнейшем под влиянием гипертонии развития артериосклероза и атеросклероза могут быть дополнительными факторами, поддерживающими нефрогенную (как и любую другую) гипертонию.

**Особенности патогенеза ПГС при отдельных нозологических формах.** Механизм развития и поддержания гипертонии даже в пределах одной нозологической формы может быть неодинаков у разных больных. При некоторых заболеваниях определенные механизмы являются более характерными.

Наиболее понятным представляется механизм гипертонии при стенозе почечной артерии. Ишемизированная почка реабсорбирует натрий в увеличенном количестве. Это приводит к падению содержания натрия в дистальных канальцах, на уровне юкстагломерулярного аппарата, что признается основным стимулом повышения выработки ренина. Возникающий при этом гипертонический синдром связывают с интенсивной выработкой ренина и ангиотензина, который путем вазоконстрикции обуславливает повышение общего периферического сопротивления. Тот же механизм приводит к гиперальдостеронизму с увеличением объема крови и сердечного выброса и, возможно, с повышением сосудистой реактивности на вазоактивные вещества. Эффективность оперативного лечения (при условии небольшой продолжительности гипертонии, менее 1—2 лет, и более чем двукратного повышения активности ренина в почечной вене на стороне поражения) подтверждает роль ренин-ангиотензинового механизма.

Стеноз почечной артерии может быть следствием атеросклероза или фибромускулярной гиперплазии. Таким образом, строго говоря, это сосудистое заболевание, а не почечное. Атеросклероз почечной артерии с сужением обычно в проксимальной трети чаще наблюдается у пожилых мужчин. Фибромускулярная гиперплазия, одно- или двусторонняя, с вовлечением обычно средней и дистальной третей почечной артерии, чаще наблюдается у женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Из результатов обычного клинического обследования диагностическое значение имеет сосудистый шум, иногда изменчивый, который прослушивается у половины больных со стенозом почечной артерии по средней линии в области пупка или несколько латеральнее. Надо отметить, что сосудистый шум в этой области изредка выслушивается и у здоровых людей. Сочетание шума с гипертонией заставляет заподозрить стеноз почечной артерии. У значительной части больных — до 30% [Арабидзе Г. Г., 1981] гипертония протекает в злокачественной форме. Анализ мочи нехарактерен. В крови изредка отмечается склонность к эритроцитозу.

Диагноз ставится главным образом на основании инструментального и лабораторного обследования. Внутривенная пиелография позволяет выявить уменьшение почки на пораженной стороне, по крайней мере на 1,5 см. Накопление контрастного вещества на пораженной стороне замедленно. При выявлении этих изменений целесообразна аортография. Диагностическое значение имеет обнаружение сужения просвета почечной артерии на 70% и более, потому что лишь такое сужение приводит к ишемии почки и реноваскулярной гипертонии. Поэтому важно, особенно с точки зрения прогноза результатов оперативного ле-

чения, показать снижение функции почки на пораженной стороне. Отчасти она может быть оценена по данным радиоизотопной ренографии, но более показательно — по повышению активности ренина в почечной вене на пораженной стороне. Разрабатывается количественная оценка прогноза хирургического лечения этих больных [Кротовский Г. С. и соавт., 1981] с учетом большого числа факторов.

Предполагается, что сходный механизм поддержания гипертонии отмечается и при некоторых других заболеваниях почек, когда ишемия почечной паренхимы тоже имеет место, хотя и не столь очевидно, как при стенозе почечной артерии. Этот механизм допускается при хроническом пиелонефрите, быстро прогрессирующем нефрите, перегибе мочеточника, кистозной почке, а также при узелковом периартериите, системной склеродермии. При хроническом пиелонефрите ПГС возникает сравнительно поздно, по мере распространения фиброза почечной ткани. При недлительно существующем пиелонефритическом ПГС активное противоинфекционное лечение или хирургическое излечение одностороннего процесса могут привести к снижению артериального давления. При хронических паренхиматозных заболеваниях почек природа гипертонии, вероятно, более разнообразна.

При остром нефрите и ОПН ПГС обусловлен прежде всего задержкой натрия и воды с развитием гипергидратации и увеличением сердечного выброса в большинстве случаев. Общее периферическое сопротивление существенно не меняется. Гипертония уступает диетическому или лекарственному выравниванию водно-солевого баланса.

При ХПН в подавляющем большинстве случаев ведущим механизмом ПГС является водно-солевая задержка и гипергидратация. Примерно у 5% больных основное значение приписывают повышенной активности ренина плазмы. Кроме того, имеют значение еще ряд взаимно связанных факторов — выраженность анемии, состояние миокарда, изменение реактивности адренорецепторов и барорецепторов (как проявление свойственной этим больным нейропатии), различные изменения центральной гемодинамики и, возможно, дефицит простагландинов. Создание артериовенозного шунта при лечении гемодиализами значительно усиливает гиперкинетический характер кровообращения. Лечение гемодиализами с использованием ультрафильтрации позволяет устранить гипергидратацию и, таким образом, смягчить ПГС у большинства больных. При ренинзависимом ПГС гипертония поддается гемодиализу только после бинифрэктомии. У небольшой части больных гипертония сохраняется после бинифрэктомии, несмотря на гемодиализ. Предполагается, что у них ПГС связан главным образом с дефицитом почечных депрессорных факторов. Неоднородностью гипертонического синдрома при ХПН объясняется разнообразие гемодинамических реакций на гемодиализ и сложность индивидуального гипотензивного лечения.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Симптоматика ПГС в принципе не отличается от симптоматики любого другого гипертонического синдрома, в частности гипертонической болезни. Клиническая характеристика ПГС широко варьирует — от лабильной бессимптомной или малосимптомной гипертонии до злокачественного гипертонического синдрома. Между характером поражения почек (включая морфологические особенности) и выраженностью ПГС нет строгого параллелизма. Каждое заболевание почек может сопровождаться ПГС любой тяжести. В характеристике собственно гипертонического синдрома нет каких-либо признаков, которые позволили бы связать его именно с заболеванием почек или предсказать дальнейшее его течение, например переход в злокачественную форму.

Оценка тяжести гипертонического синдрома может быть сложной. Величина артериального давления не является достаточным критерием. Правильнее ориентироваться на уровень диастолического, а не систолического давления. Однако и случайное диастолическое давление при однократном измерении не всегда характеризует тяжесть гипертонии. Для более полной характеристики гипертонического синдрома желательно определение базального артериального давления и особенно суточных колебаний давления. Для тяжелой гипертонии характерно не столько высокое диастолическое давление, сколько стойкость его на протяжении значительной части суток. Именно стойкая диастолическая гипертония приводит к более значительному увеличению сердца, изменениям ЭКГ и глазного дна. Оценивать артериальное давление необходимо с учетом возраста. Разумеется, это относится к любым гипертоническим состояниям, но при ПГС это особенно важно подчеркнуть, поскольку дело касается более широкого возрастного диапазона.

Нередко отмечают меньшую выраженность гипертрофии сердца и более позднее нарушение его сократительной функции при ПГС по сравнению с гипертонической болезнью, сопоставимой по тяжести. Отчасти это может быть объяснено в среднем более молодым возрастом лиц, страдающих заболеваниями почек. А. Б. Рапопорт предполагает, что гипертония с увеличением сердечного выброса, распространенная при ПГС, требует от сердца меньших энергетических затрат, чем гипертония сопро-

тивления.

На ЭКГ обнаруживаются признаки увеличения левого желудочка — увеличение зубца  $R$ , снижение сегмента  $ST$  с выпуклостью кверху, низкие или отрицательные неравносторонние зубцы  $T$  в отведениях  $V_4$ — $6$ . Иногда постепенно формируется блокада левой ножки пучка Гиса. Изменения ЭКГ при ПГС в основном отражают именно увеличение левого желудочка и в какой-то степени характеризуют тяжесть гипертонии. В случае снижения артериального давления эти изменения могут быть частично обратимыми. Обнаружение высокого диастолического артериального давления у больного с малоизмененной ЭКГ обычно указывает на нестойкость или недавнее развитие гипертонии.

Оценка ЭКГ может быть затруднена, если накладываются дополнительные изменения, связанные с сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца), лечением (глюкокортикоиды, салуретики, сердечные гликозиды, гемодиализ). Особенно сложные изменения могут наблюдаться при ХПН, при которой наслаиваются дополнительные факторы, влияющие на ЭКГ.

При анемии возможно сглаживание зубца  $T$ , при гиперкалиемии — тенденция к увеличению и заострению зубца  $T$  с узким основанием, а при обычном для таких больных дефиците кальция — увеличение интервала  $Q-T$ . Уремический перикардит может приводить к характерным изменениям с подъемом сегмента  $ST$  в стандартных отведениях и уменьшением зубцов в случае накопления выпота. Комплекс метаболических нарушений при ХПН может обусловить нехарактерную картину ЭКГ, сглаживание собственно «гипертонических» изменений, ложноположительную динамику (переход отрицательного зубца  $T$  в сглаженный или положительный в случае нарастания гиперкалиемии), разнообразные аритмии и нарушения проводимости (особенно при лечении гемодиализами, которое может сопровождаться резкими перепадами уровня электролитов в крови).

Изменения глазного дна в целом более выражены при ПГС, чем при гипертонической болезни. Транссудаты на сетчатке могут наблюдаться у нефрологических больных даже при умеренной гипертензии.

Умеренный ПГС обычно мало влияет на клиническую картину (диастолическое давление менее 100 мм рт. ст.). Тяжелая и особенно злокачественная гипертензия (стойко высокое диастолическое давление, отек сетчатки, мозговые и сердечные осложнения) резко ухудшает клиническую картину, ускоряет развитие почечной недостаточности. Если врач видит больного уже в период развития почечной недостаточности, бывает трудно решить, первично ли заболевание почек или имеется злокачественная гипертоническая болезнь со вторичным поражением почек.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения ПГС такие же, как при гипертонической болезни.

Сердечная недостаточность соответствует выраженности, стойкости и продолжительности гипертензии. Вначале это обычно левожелудочковая недостаточность — с одышкой, приступами сердечной астмы, отеком легких, с рентгенологическими и физическими признаками застоя в легких. В дальнейшем развивается застой и по большому кругу. Возможен пресистолический или протодиастолический галоп. Обязательным симптомом является гипертрофия левого желудочка (рентгенологические данные, верхушечный толчок, расширение тупости, изменение ЭКГ). При остро возникшем ПГС, например при остром нефрите, ОПН, гипергидратация может обусловить дилатацию сердца и острую сердечную недостаточность. Сердечная недостаточность особенно часто осложняет злокачественный ПГС, где она является второй по частоте причиной смерти после почечной недостаточности.



Гипертоническая энцефалопатия как следствие ишемии и отека мозга проявляется теми же симптомами, что и при гипертонической болезни — слабостью, сонливостью, ухудшением памяти, головными болями, снижением интеллекта, депрессией. Однако у молодых лиц с ПГС она редко разворачивается полностью.

Гипертонические кризы — дополнительный острый подъем артериального давления — могут быть связаны с обострением заболевания почек, а также, как и при гипертонической болезни, с эмоциональной или физической нагрузкой. Наиболее часты гипертонические кризы у больных, находящихся на лечении гемодиализами, когда патогенез их более сложен. Клинически кризы проявляются ухудшением мозговой, сердечной или, реже, глазной симптоматики вплоть до потери зрения, острой левожелудочковой недостаточностью. Тяжелый ПГС несомненно ускоряет развитие ХПН у лиц, страдающих заболеваниями почек.

### ЛЕЧЕНИЕ

Как правило, лечение показано больным с ПГС, у которых диастолическое давление превышает 100 мм рт. ст. Вопрос о гипотензивном лечении больных с более легкой гипертонией решается индивидуально. Адекватное гипотензивное лечение улучшает самочувствие, способствует улучшению функции почек, устраняет или уменьшает осложнения, даже если они существовали несколько недель (сердечная недостаточность, энцефалопатия, ретинопатия). Если ПГС существует длительно (более 2 лет), то поддерживающее гипотензивное лечение должно быть, как правило, непрерывным; при прекращении лечения артериальное давление обычно вновь повышается. Критериями успешности лечения являются снижение артериального давления, удовлетворительное самочувствие, отсутствие осложнений лечения, сохранение диуреза не менее 1000 мл. Падение диуреза ниже этого уровня обычно указывает на слишком активное гипотензивное лечение. Если даже осторожное снижение артериального давления сопровождается снижением диуреза, это указывает на необходимость поддерживать давление на несколько повышенном уровне. Быстрое снижение давления может не только уменьшить диурез, но и усилить признаки почечной недостаточности, а также ухудшить кровообращение в сердце и мозге. Нахождение уровня артериального давления, оптимального для функции почек данного больного, практически может быть трудным. Все же у большинства больных с достаточной функцией почек оно должно быть близким к возрастной норме.

Определенное значение имеет лечение основного заболевания, обусловившего ПГС. Такое лечение (также с применением кортикостероидов — Шхвацабая И. К., Палеева Ф. М., 1977) может способствовать снижению артериального давления при недлительно существующем ПГС (менее 2 лет). При давно возникшем

ПГС уровень артериального давления уже меньше связан с динамикой почечного процесса. И в этих случаях успешное лечение обострения почечного заболевания (например, гломерулонефрита) может способствовать смягчению ПГС. При недлительно существующем ПГС, связанном с односторонним заболеванием почек, необходимо обсудить с хирургом или урологом возможность хирургического лечения. Своевременная успешная операция может стойко нормализовать артериальное давление у части больных. В остальном принципы симптоматического гипотензивного лечения ПГС, даже злокачественного, не отличаются от принципов лечения гипертонической болезни.

Режим и диета определяются в основном наличием и активностью заболевания почек. ПГС вынуждает вводить дополнительные ограничения режима. Больного надо ограждать от больших физических и эмоциональных нагрузок. Желателен более продолжительный сон, в необходимых случаях — с использованием седативных средств. В период ремиссии хронического заболевания почек умеренные нагрузки (ходьба, лечебная физкультура) не противопоказаны. Тяжелое течение ПГС и его осложнения, обострение почечного процесса, плохая переносимость лечения вынуждают применять большие ограничения режима. Таких больных целесообразно лечить в стационаре.

Необходимо умеренное ограничение поваренной соли — до 4 г/сут. При тяжелом, плохо поддающемся лечению ПГС ограничение должно быть значительным — до 1 г/сут в течение нескольких дней или недель. Разумеется, при назначении диеты следует учитывать особенности основного заболевания (потеря белка и пр.) и функциональное состояние почек.

Симптоматическое лекарственное лечение любого гипертонического синдрома основывается на общих принципах. Как правило, лечение должно быть длительным, а при тяжелой гипертонии — непрерывным. По возможности следует избегать необоснованной смены лекарств, которая оправдана лишь в случаях неэффективности или плохой переносимости лечения. Длительное гипотензивное лечение практически может быть осуществлено только таблетками. Поэтому такая терапия предпочтительнее во всех случаях, за исключением неотложных состояний (кризы, острая сердечная недостаточность, угроза мозговых осложнений).

Доза должна быть минимальной и эффективной. Для этого лечение надо начинать с малой (заведомо неэффективной) дозы и затем повышать ее каждые 3—4 дня до необходимого эффекта. Правильный подбор дозы практически всегда требует определенного времени (больной должен быть осведомлен об этом). Такой подход позволяет найти минимальную эффективную дозу для длительного лечения. При медленном увеличении дозы побочное действие лекарств проявляется реже. Кроме того, меньше вероятность чрезмерно быстрого снижения артериального давления, что нежелательно при любой гипертонии и в особенности

Таблица 8 Механизм действия основных гипотензивных средств

	Активность ренина	Объем крови	Симпатический тонус	Минутный объем	Общее периферическое сопротивление
Салуретики	+	-	0, +	0, +	-
Бета-адреноблокаторы	-	0	-	-	0, +
Симпатолитики	-	+	-	0, -	-
Сосудорасширяющие средства	+	+	+	+	-

Условные обозначения: + увеличение; - уменьшение; 0 — отсутствие изменений.

при ПГС, когда это может привести к чрезмерному снижению почечного кровотока, падению диуреза, ухудшению функции почек и другим осложнениям.

Выбор лекарства должен соответствовать патофизиологическим особенностям гипертонии у данного больного. Это имеет большое значение при тяжелой гипертонии. Все современные гипотензивные средства по основному механизму действия можно условно разделить на 4 группы: салуретики, бета-адреноблокаторы, симпатолитики и средства прямого сосудорасширяющего действия (табл. 8). Недавно предложены некоторые средства принципиально нового механизма действия, в частности, саралазин, конкурентный антагонист ангиотензина II.

Приведенное в табл. 8 выделение патогенетических звеньев гипертонического синдрома является условным. Они неразрывно связаны между собой и могут сложным образом сочетаться у одного больного. Однако такое выделение практически целесообразно, если иметь в виду ведущие патогенетические нарушения. Надо подчеркнуть, что неадекватный выбор лекарства обычно тоже позволяет снизить артериальное давление, однако длительное лечение при этом хуже переносится, раньше и чаще ведет к осложнениям. Например, лечение бета-адреноблокатором позволяет снизить артериальное давление и при низком сердечном выбросе, но в дальнейшем у таких больных более велика вероятность развития сердечной недостаточности; назначение симпатолитиков при нормальном или низком симпатическом тоне может дать достаточный гипотензивный эффект, но скорее осложнится импотенцией и т. д.

При гипотензивном лечении часто необходимо сочетание лекарств. Комбинации должны включать лекарства разнонаправленного действия, с учетом ведущего патофизиологического механизма гипертонии у данного больного и возможных характерных осложнений лекарственного лечения. Как правило, такое лечение включает сочетание основного (в подобранной полной дозе) и вспомогательного (в малой дозе) медикаментов. Сочетания лекарств однонаправленного действия (например, симпати-

литиков метилдопа и гуанетидина) также иногда применяются, но это оправданно лишь в редких случаях — у больных, резистентных к обычному лечению.

При развитии связанных с ПГС неотложных состояний и осложнений целесообразно временно перейти на парентеральное введение гипотензивных средств. Одновременно назначают дополнительное лечение, направленное на ликвидацию осложнения (например, сердечной недостаточности). Адекватное гипотензивное лечение является совершенно необходимым в таких случаях и обычно имеет определяющее значение. По достижении гипотензивного эффекта (обычно через несколько дней) можно вернуться к лечению таблетками.

**Салуретики.** Определяющее значение для снижения артериального давления у большинства больных с ПГС имеет выравнивание баланса натрия. Для оценки его используют понятие о базальной экскреции натрия, под которой понимают наибольшую суточную экскрецию натрия почками, измеренную в период, когда у пациента нормальное артериальное давление. У большинства больных с ПГС базальная экскреция натрия меньше того минимального количества его, которое обычно включается в диету (50 ммоль/24 ч). Наличие гипертонии свидетельствует о том, что прием натрия превышает его базальную экскрецию. Необходимо уменьшить прием натрия или увеличить его экскрецию. Величина базальной экскреции натрия обратна тяжести ПГС.

Наиболее подходящим для лечения ПГС салуретиком в настоящее время является фуросемид, эффективный как при нормальной, так и при сниженной функции почек. Терапевтическая доза фуросемида возрастает по мере уменьшения клубочковой фильтрации. Лечение фуросемидом надо проводить под контролем содержания натрия и калия в крови, избегая чрезмерного их снижения. У большинства больных правильно проводимое гипотензивное лечение с ограничением приема натрия и назначением фуросемида дает достаточный гипотензивный эффект. Однако у некоторых больных желаемого эффекта не наступает, а в редких случаях развивается парадоксальный ответ — стойкая высокая диастолическая гипертония с малым пульсовым давлением и высокой активностью ренина в плазме.

При использовании современных салуретиков у больных с ПГС приходится принимать во внимание, что они по-разному влияют на клубочковую фильтрацию и выделение калия. Гипотиазид уменьшает фильтрацию и увеличивает выделение калия. Верошпирон может уменьшить фильтрацию и определенно снижает выделение калия. Фуросемид и этакриновая кислота могут увеличить фильтрацию и определенно повышают выделение калия. Помимо известных осложнений, следует иметь в виду, что фуросемид и этакриновая кислота в больших дозах, особенно при внутривенном введении, могут вызвать переходящее или стойкое снижение слуха у больных с ПХН. Фуросемид не следует

сочетать с цепами, поскольку при этом усиливается нефротоксический эффект последнего.

Верошпирон подавляет действие альдостерона на почку и лишь незначительно влияет на почечный кровоток и фильтрацию. Основное осложнение лечения — гиперкалиемия. Это осложнение более вероятно при ПГС, особенно при почечной недостаточности, при которой этот препарат в большой дозе может увеличить и азотемию и в общем противопоказан. Вероятность гиперкалиемии возрастает также, если больной принимает препараты калия или продукты, содержащие калий. Триамтерен и амилорид являются мягкими салуретиками, уменьшающими экскрецию калия и водорода. Они могут снижать клубочковую фильтрацию и увеличивать азотемию у лиц, страдающих заболеваниями почек. При ХПН они не применяются, так как могут увеличить гиперкалиемию и ацидоз.

**Бета-адреноблокаторы.** Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал), окспренолол (тразикор) и др. вследствие отрицательного инотропного эффекта снижают сердечный выброс и, кроме того, уменьшают активность ренина плазмы. Следовательно, препараты этого типа показаны прежде всего при ПГС с гиперкинетическим кровообращением (если оно не имеет компенсаторного характера, как, например, при ХПН с анемией или с артериовенозным шунтом — при лечении гемодиализами) и гиперрениемией. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца и тахикардии являются дополнительным показанием. Снижение сердечного выброса иногда рефлекторно приводит к увеличению общего периферического сопротивления, что снижает гипотензивный эффект. Поэтому в большинстве случаев бета-адреноблокатор целесообразно сочетать с салуретиком, а при более упорной гипертензии — с гидралазином. Бета-адреноблокаторы существенно не влияют на почечный кровоток и функцию почек, хотя у некоторых больных мы наблюдали небольшое преходящее снижение почечного кровотока при лечении окспренололом с хорошим гипотензивным эффектом. Препараты можно применять длительно; в случае необходимости отмены дозу лучше снижать постепенно, в течение 2—3 нед.

Основными противопоказаниями к лечению бета-адреноблокаторами являются выраженная сердечная недостаточность, бронхообструктивный синдром (даже в анамнезе), неполная или полная поперечная блокада сердца, значительная брадикардия, нарушение периферического артериального кровообращения (вследствие возможного еще большего повышения общего периферического сопротивления), а также тяжелые запоры, сахарный диабет, беременность (возможное влияние на бета-адренорецепторы матки). Таким образом, при ПГС, связанном с диабетической нефропатией или беременностью, средства этой группы, как правило, не применяются.

**Симпатолитики.** Препараты раувольфии (резерпин, раунтин), метилдопа (допегит, альдомет), катапресан (гемитон, кло-

нидин), гуанетидин (октадин, исмелин, изобарин, санотензин) — могут применяться при ПГС, особенно при наличии признаков повышенного симпатического тонуса. Длительное лечение всеми симпатолитиками в равной степени может сопровождаться задержкой жидкости, склонностью к отекам, увеличением массы тела. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности. Препараты раувольфии наиболее полезны у лабильных, легко-возбудимых больных. В последнее время избегают длительного назначения препаратов раувольфии в связи с опасностью психической депрессии. Метилдопа, по-видимому, является наилучшим из симпатолитиков для лечения ПГС. Он оказывает достаточно сильное и в то же время мягкое гипотензивное действие, не ухудшает почечный кровоток и поэтому может применяться даже при тяжелой почечной недостаточности, при которой, по нашим данным [Сумароков А. В. и др., 1971], эффективная суточная доза должна быть несколько меньше, чем при сохранной функции почек. При этом задержка элиминации препарата пропорциональна снижению клубочковой фильтрации [Schrader K. et al., 1971]. У некоторых больных при адекватном лечении допитомом мы отмечали даже некоторое увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Катапресан по своей гипотензивной активности близок к метилдопа. Обычно он мало влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Катапресан в большей степени, чем другие симпатолитики, снижает активность ренина, хотя и уступает в этом отношении бета-адреноблокаторам. Наиболее сильным симпатолитиком является гуанетидин, однако в связи с частыми и серьезными осложнениями применение его при ПГС ограничено лишь очень тяжелыми, резистентными к другому лечению случаями. Ортостатическая гипотония, обычно осложняющая лечение гуанетидином, иногда уступает индометацину, который, по данным М. Kochar и соавт. (1979), эффективен при идиопатической ортостатической гипотонии и в то же время широко применяется для лечения гломерулонефрита. Гуанетидин заметно снижает почечный кровоток и может ухудшить функцию почек. Снижение их функции является противопоказанием к лечению гуанетидином.

**Сосудорасширяющие средства.** Основной механизм действия препаратов этой группы сводится к непосредственному расслаблению миогенного тонуса сосудов (вне связи с вегетативной регуляцией) и снижению общего периферического сопротивления. Показания к применению сосудорасширяющих средств ограничены наиболее тяжелыми формами артериальной гипертензии с высоким общим периферическим сопротивлением и вследствие этого — выраженной ишемией органов. Снижая сосудистое сопротивление, все эти препараты одновременно в различной степени увеличивают сердечный выброс, объем крови, симпатический тонус и активность ренина плазмы. Поэтому лечение сосудорасширяющими средствами проводят, как правило, в сочетании с препаратами других групп.

Типичным представителем этой группы является гидралазин. Особенно полезен он может быть при ПГС, поскольку улучшает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Однако гидралазин широко не применяется в связи с частыми и тяжелыми побочными явлениями: тахикардией, коронарной недостаточностью, гастритом и изредка (при использовании больших доз) волчаночноподобным синдромом. Начинают с дозы 10 мг 3 раза в день, затем постепенно увеличивают ее до наступления эффекта (в редких случаях до 300 мг/сут).

Такие препараты, как верапамил, диазоксид и нитропруссид натрия, могут применяться парентерально и поэтому особенно показаны при тяжелом, осложненном ПГС (кризы, нарастающая энцефалопатия и др.). Мы имеем некоторый опыт использования этих препаратов при ПГС и оцениваем его положительно [Сивкова С. К. и др., 1979]. D. Brittinger и соавт. (1969, 1970), впервые успешно применившие верапамил внутривенно при тяжелом ПГС, подчеркивали, что препарат особенно активен при нефрогенной гипертонии, а не при гипертонической болезни. В приводимых этими авторами впечатляющих клинических примерах верапамил резко превосходил другие гипотензивные средства при резистентном к лечению ПГС. По их мнению, препарат, оказывая сосудорасширяющее действие, значительно улучшает периферическое кровообращение, в частности в почках, с чем и связывают его избирательный эффект. Особенностью действия вводимого внутривенно верапамила является быстрота и кратковременность гипотензивного эффекта. При струйном введении максимум действия достигается через несколько минут, а через 30 мин уже заметна определенная тенденция к повышению артериального давления. Капельное введение позволяет дольше стабилизировать его. Поэтому мы предпочитали применять верапамил у больных с ХПН, находящихся на лечении гемодиализами и склонных к гипертоническим кризам в конце процедуры. Верапамил вводили внутривенно струйно в количестве 5—10 мг и затем при необходимости продолжали введение капельно до общей дозы 30—40 мг. Удовлетворительный гипотензивный эффект был достигнут у всех больных. Общее периферическое сопротивление снижилось в среднем на 34%, сердечный выброс увеличился, частота сердечных сокращений в первые минуты возрас- тала (соответственно скорости снижения артериального давления) затем падала ниже исходного в среднем на 15%. Субъективно введение верапамила переносилось хорошо.

Все большее распространение в нашей стране при тяжелых гипертонических состояниях получает диазоксид — препарат тиазидной группы, основной фармакологический эффект которого сводится к расширению артериол [Голиков А. П. и соавт., 1978]. В противоположность другим тиазидам он задерживает натрий, поэтому диазоксид, как правило, надо сочетать с фуросемидом. Диазоксид мы вводили внутривенно струйно (в течение примерно 15 с — препарат эффективен только при быстром

введении), в количестве 300 мг 25 больным с ПГС, из которых у 10 была терминальная почечная недостаточность, леченная гемодиализами. Гипотензивный эффект был замечен уже через минуту, максимальный эффект достигался через 4—5 мин. Систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось в среднем на 27%. Продолжительность действия составляла 6—12 ч. Более длительный эффект наблюдался при введении диазоксида в той же дозе в последующие 2—4 дня. Положительное гипотензивное действие сопровождалось умеренной тахикардией в течение 1—2 ч, снижением общего периферического сопротивления почти вдвое и увеличением сердечного выброса. Содержание в сыворотке креатинина и азота мочевины, клиренс креатинина не изменялись, ортостатизма не наблюдалось. У всех больных лечение диазоксидом сопровождалось умеренным снижением почечного кровотока, который через 1—2 дня возвращался к исходному уровню. У части больных в течение ближайших часов после введения препарата обнаруживалась умеренная гипергликемия (что характерно для тиазидов вообще). У некоторых больных введение диазоксида сопровождалось неприятными ощущениями — колющими болями в области сердца, чувством жара и гиперемией покровов, местной болезненностью, тошнотой; у 1 больного возникла рвота. Все эти изменения не зависели определенно от степени снижения функции почек. Хотя необходимость быстрого введения препарата предопределяет тот или иной гипотензивный эффект и затрудняет контроль артериального давления, чрезмерной гипотонии мы не наблюдали.

Эффективность диазоксида при ПГС (включая ХПН) ряд авторов отмечали и ранее [Pohl J., Thurston H., 1971; Moller B., Holendorf K., 1975]. Некоторое ухудшение функции почек у отдельных больных, видимо, связано с временным снижением почечного кровотока и носит преходящий характер, не сопровождается существенным падением диуреза и не отражает какого-либо нефротоксического действия препарата. При удовлетворительном гипотензивном эффекте функция почек в более поздние сроки фактически улучшается. Возможно, применение диазоксида особенно перспективно у больных, находящихся на лечении гемодиализами, хотя диализуемость самого препарата может создать дополнительные трудности с дозировкой.

Более сильное гипотензивное действие оказывает нитропруссид натрия, который, как и другие нитросоединения, обладает непосредственным сосудорасширяющим свойством. Нитропруссид натрия мы вводили в локтевую вену капельно в количестве 50 мг, разведенных в 250 мл 5% раствора глюкозы, со скоростью 5—10 капель в минуту (максимально 120 мкг/мин) в течение 6—9 ч. У части больных введение повторяли в ближайшие дни, но не более 3 раз, поскольку не имелось возможности контролировать кровь на тиоцианат — токсический дериват, накапливающийся в крови при длительном применении этого препарата.

Мы применили нитропруссид натрия у 19 больных с ПГС



вследствие хронического почечного заболевания, в том числе у 10 — с умеренно выраженной ХПН (креатинин крови 0,35 ммоль/л) и получили определенный, хотя и преходящий гипотензивный эффект даже у тех больных, у которых массивное гипотензивное лечение обычными средствами и введение диазоксиды были неэффективны. Снижение артериального давления отмечалось в ближайшие минуты после начала введения лекарства, в дальнейшем уровень давления определялся скоростью введения и, таким образом, был сравнительно легко управляем. Снижение артериального давления сопровождалось уменьшением общего периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса. У всех больных мы тщательно контролировали влияние нитропруссиды на функцию почек и установили, что на 2-е сутки лечения регистрируется небольшое (в среднем на 6,9% при неосложненном ПГС и на 10,5% при ПГС с начальной почечной недостаточностью) снижение почечного кровотока, исчезающее на 3-и сутки, тогда как уровень креатинина крови, клиренс креатинина, содержание в крови азота мочевины, мочевой кислоты и натрия не менялись.

Капельное введение препарата и возможность титрования дозы являются известным удобством при лечении тяжелого ПГС. Вместе с тем серьезную опасность представляет возможность чрезмерного снижения артериального давления вследствие даже кратковременной передозировки. Поэтому тщательный контроль артериального давления и постоянная скорость инфузии обязательны. Изменение скорости инфузии на 3—4 капли в минуту может вести к значительным колебаниям артериального давления. Постоянство скорости инфузии легче обеспечить при использовании подключичной вены. При введении в локтевую вену следует обращать особое внимание на неподвижность руки. Быстрое снижение артериального давления (например на 40 мм в течение 5—10 мин) может сопровождаться чувством жара, сердцебиением, болями в области сердца, которые уменьшаются или исчезают при уменьшении скорости введения.

Метаболизм нитропруссиды натрия сопровождается накоплением в крови тиоцианата. Хотя описано лечение нитропруссидом в течение 12—20 дней [Ahearn D., Grim C, 1974] без существенного повышения уровня тиоцианата крови (допустимый уровень до 12 мг %), обычно считают, что лишь лечение продолжительностью до 3 дней определено не связано с такой опасностью. При выраженном снижении функции почек опасность интоксикации выше. У своих больных мы не отмечали каких-либо признаков интоксикации тиоцианатом.

Использование нитропруссиды натрия весьма эффективно при осложнении ПГС сердечной недостаточностью, особенно острой левожелудочковой недостаточностью, которая сама по себе рассматривается в настоящее время как показание к лечению препарата прямого сосудорасширяющего действия.

Наш опыт использования верапамила, диазоксиды и нитро-

гиперсидна натрия при тяжелом ПГС свидетельствует, что такое лечение удовлетворительно переносится и в большинстве случаев позволяет улучшить состояние больного, ликвидировать осложнения, сделать ПГС более податливым к обычной гипотензивной терапии.

## Глава 11

### ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этиологические факторы острой уремии весьма многочисленны и могут быть объединены в следующие более крупные этиологические и патогенетические группы [Тареев Е. М., 1961].

I. **Шоковая почка.** ОПН развивается при травматическом шоке с массивным повреждением тканей, потерей крови, плазмы, тканевой жидкости и рефлекторным шоком, приводящими к гиповолемии и гипотонии, венозной и артериальной, а также с поступлением в плазму крови калия и гемоглобина. Особенно часто это наблюдается при несчастных случаях и ранениях, тяжелой операционной травме, повреждении или распаде печеночной ткани, поджелудочной железы, при инфаркте миокарда и других сосудистых катастрофах, ожогах, массивном гемолизе, абортах, стенозе привратника, потере пищеварительных соков через фистулу и т. д.

II. **Токсическая почка.** ОПН возникает при отравлении такими нефротропными ядами, как ртуть, пропиленгликоль, бертолетова соль, сульфаниламиды и т. д. Почечные яды вызывают сплошной некроз эпителия проксимальных канальцев и одновременно рефлекторно ведут к ишемии почек со свойственными ишемии нарушениями структуры и функции канальцев.

III. **Острая инфекционная (инфекционно-токсическая) почка.** Острая уремия может развиваться при дальневосточном геморрагическом нефрите, болезни Вейля—Васильева, анаэробной инфекции, протекающими с падением артериального давления, коллапсом. Анаэробная инфекция часто сопутствует также разрыву мышц, криминальному аборту.

IV. **Сосудистая обструкция.** ОПН может возникнуть при почечных васкулитах, острой склеродермической почке, злокачественной гипертонии с бурным артериолонекрозом, при тотальном некрозе коры у беременных, пиелонефрите с некротическим пилллитом.

V. **Острая обструкция мочевых путей.** Также способствует ОПН сульфаниламидная почка, мочекаменная болезнь и т. д.

В настоящее время чаще применяется подразделение ОПН на прerenальную, ренальную и постренальную, что позволяет, особенно в случае пре- и постренальной ОПН, соответствующими мероприятиями предупреждать тяжелое поражение почек. Основные причины ОПН в соответствии с выделенными подгруппами приведены ниже.

## ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ОПН

### I. Преренальная ОПН

1. Случай с признаками недостаточной тканевой перфузии с дегидратацией, снижением КФ и низким центральным давлением  
Олигемический шок  
Кровотечение, ожог, потеря воды и электролитов вследствие рвоты, диареи, фистулы желудка  
Кардиогенный шок  
Инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии  
Бактериальный шок  
Любая тяжелая инфекция и прежде всего септицемия и эндотоксемия при грамотрицательной инфекции
2. Случай с падением КФ, но без гипотонии  
Дефицит воды и соли  
Острая гиперкальциемия  
Спазм почечных сосудов лекарственного генеза (норадреналин)

### II. Ренальная ОПН

1. Острый тубулярный или кортикальный некроз
  - а) шок с некорректируемой преренальной ОПН:  
хирургические вмешательства  
травма и ожоги  
потеря крови или жидкости  
септический шок  
острый панкреатит
  - б) гемоглобин или миоглобин:  
гемотрансфузионные осложнения  
тяжелая гемолитическая анемия  
тяжелая мышечная травма
  - в) нефротоксические вещества:  
четырёххлористый углерод  
неорганические соединения ртути  
тяжелые металлы  
этиленгликоль  
лекарственные вещества (антибиотики, фенацитин, сульфаниламидные препараты)
2. Блокада канальцев, например уратами, сульфаниламидами

### III. Постренальная ОПН

- Почечные камни
- Ретроперитонеальный фиброз
- Опухоль тазовых органов
- Хирургические операции с повреждением или лигированием мочеточников
- Облучение тазовых органов

Кроме наиболее типичных причин, ОПН может возникать при самых разнообразных состояниях. Так, S. Dean и соавт. (1977) наблюдали развитие олигурии и других признаков ОПН у молодого человека, который с целью похудания неумеренно пользовался сауной. Поражение почек вследствие гемолиза случается не только в результате гемотрансфузионных осложнений и отравления гемолитическими ядами. Гемолиз с последующей транзиторной ОПН S. Owusu и соавт. (1972), а также O. Selroos (1972) наблюдали у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов, а T. Pollard и I. Weiss (1970) — у марафонцев после продолжительного забега.

Поражение мышц с их распадом и миоглобинурией возникает не только вследствие травмы. С. Leonard и E. Eichner (1970) наблюдали это при маршевом и идиопатическом рабдомиолизе, а Н. Корса и соавт. (1977) — при отморожении. Нефротоксическое действие способны оказывать антибиотики — гентамицин [Butkus D. et al., 1975], неомицин [Katarson A. et al., 1975], рифампицин [Jersild C. et al., 1972], колистин [Rapin M. et al., 1965] рентгеноконтрастные вещества, применяющиеся при исследовании сосудов, желчных и мочевых путей [Ansary Z., Baldwin D., 1976; Weinrauch Z. et al., 1978; Krumłowsky F. et al., 1978], продукты распада некоторых анестетиков (метоксифлуран), используемых для наркоза [Wong E. et al., 1974; Kistler H., Schwitter J., 1974], и другие вещества.

В некоторых случаях лекарственные нефротоксины проникают в организм необычным путем.

В. Bornshewer и соавт. (1975) наблюдали больного, которому в связи с послеожоговой инфекцией местно применяли препарат, содержащий ртуть. Через 2 нед лечения развились симптомы ртутной интоксикации, а также олигурия и повышение уровня азотистых, шлаков в крови. Явления ОПН исчезли после прекращения лечения.

A. Barrientos и соавт. (1977) описали развитие ОПН у 28-летнего мужчины, ошибочно использовавшего для мытья головы вместо шампуня дизельное топливо.

В случае применения некоторых лекарственных веществ поражение почек с развитием ОПН может иметь аллергический генез.

Р. Фааруп и E. Christensen (1974) приводят историю болезни больного инфарктом миокарда, у которого назначение фенобарбитала вызвало появление сыпи, олигурию, азотемию. При пункционной биопсии, выявлена картина острой тубулоинтерстициальной нефропатии с воспалительными инфильтратами вокруг сосудов. Отмена барбитурата и назначение преднизолона и антигистаминных препаратов привели через 3 нед к полному восстановлению функции почек.

Блокада канальцев уратами развивается при иммуносупрессивном лечении миеломы и различных вариантов острого лейкоза [Richards A., Himes S., 1973; Cadman E. et al., 1977; Etinger D. et al., 1978] и описана у лиц, не акклиматизировавшихся к жаре, во время тяжелой физической работы.

Обструкцию мочеточников кандидами D. Levin и соавт. (1975) наблюдали у больной со сниженной иммунологической реактивностью вследствие применения радиоактивного йода в связи с тиреотоксикозом.

Особое значение среди причин ОПН имеет сосудистая патология [Тареев Е. М., 1961].

Источниками эмболов при эмболии почечной артерии могут быть левое предсердие при митральном стенозе, оторвавшиеся вегетации с клапанов сердца при эндокардите, атероматозная аорта. Поскольку эмболия почечной артерии часто развивается одновременно с эмболией других органов, клинически она распознается очень редко. По данным Н. Нохе и С. Coggin (1940),

только в 3 из 348 случаев обнаруженных на вскрытии эмболий почечной артерии диагноз был установлен при жизни больных. Односторонняя эмболия почечной артерии не приводит к ОПН; она возможна только в случае двустороннего поражения или если произошла окклюзия артерии единственной почки.

Больным с подозрением на эмболию почечных артерий необходимо немедленно произвести аортографию, поскольку удаление эмбола даже через 12 ч, а при частичной окклюзии — через несколько дней восстанавливает функцию почек [Sproull G., 1969; Klingler M., Nisnewitz S., 1969].

При резекции аневризмы аорты ОПН, развивающаяся в 17—24% случаев [Porter J. et al., 1966; Couch N. et al., 1970], может быть следствием как тромбоза почечных артерий, так и острого тубулярного некроза из-за коллапса во время операции и т. д. Тромбоз почечных артерий, сопровождающийся ОПН, может возникнуть при артериографии [Hamburger J. et al., 1968], острым панкреатите [Vogel R., Keohane M., 1967], острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [Svane S., 1971].

У новорожденных тромбоз почечных артерий часто возникает вследствие гастроэнтерита и дегидратации. Как и тромбоз почечных вен, он приводит к ОПН даже в случае одностороннего поражения. Почти половина описанных случаев тромбозов почечных вен наблюдается у детей. Иногда венный тромбоз развивается в первые часы после рождения, начавшись, вероятно, еще *in utero*, а чаще встречается в первый месяц или год жизни [McFarland J., 1965]. Начинается тромбоз с болей в области поясницы, лихорадки, диспепсических расстройств на фоне дегидратации (высокий гематокрит). Часто наблюдаются тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени и другие изменения коагулограммы. В моче обнаруживаются белок и эритроциты. Почка увеличена в размерах, не экскретирует контрастное вещество при внутренней урографии. На ретроградной пиелограмме видны сдавленные чашечки, экстравазаты контрастного вещества в паренхиме, кровяной сгусток в лоханке. Прогноз, как правило, неблагоприятный. Тромбэктомия после флебографии — экстренная мера, способная охранить одну или даже обе почки [Lowry M. et al., 1970]. При одностороннем процессе прибегают к нефрэктомии. Выздоровление возможно и при консервативном лечении, включающем терапию основного заболевания, регидратацию, антикоагулянты, борьбу с проявлениями уремии.

У взрослых тромбоз почечных вен начинается исподволь и приводит к нефротическому синдрому и в конечном итоге к ХПН. ОПН развивается в двух случаях — необратимая при тромбозе вен на фоне имеющегося амилоидоза почек [Barclay G. et al., 1960] или если тромбируются вены почечного трансплантата. В этом случае своевременная тромбэктомия восстанавливает функцию трансплантата [Clarke S. et al., 1970].

У младенцев ОПН может быть также следствием перинатальной асфиксии. T. Dauber и соавт. (1976), наблюдавшие 7 та-

ких случаев, отмечали нарушение функции почек у 5 выживших еще через 12 мес после перенесенной ОПН.

Злокачественная гипертония уже в ранних стадиях может осложниться ОПН с развитием олигурии [Sevitt L. et al., 1971]. Сочетанная массивная терапия гипотензивными препаратами и проведение гемодиализа или перитонеального диализа позволяют в ряде случаев получить длительную ремиссию и улучшить функцию почек. Если же она не восстанавливается и сохраняется опасность поражения сосудов глазного дна и потери зрения, прибегают к двусторонней нефрэктомии с последующим лечением регулярным гемодиализом или с помощью трансплантации почки [Acchiardo S. et al., 1976].

Около 1% случаев ОПН развивается в результате системного ангиита с вовлечением в процесс почечных сосудов. К ним в первую очередь относятся узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, острая склеродермическая почка. Распознавание этих состояний чрезвычайно важно, поскольку адекватная иммунодепрессивная терапия на фоне гемодиализа может привести к восстановлению функции почек.

Следует также упомянуть о травматическом поражении почечных сосудов, сопровождающихся ОПН. Полный двусторонний разрыв почечной связки с проходящими в ней сосудами возможен при автомобильной катастрофе, падении с высоты и т. д. В случае одностороннего поражения в неповрежденной почке может развиваться острый тубулярный некроз [Lokkegaard H., Fredens M., 1968].

Травматический тромбоз почечной артерии также чаще всего наблюдается при дорожных авариях, но может развиваться и в случае падения на улице [Grablowsky O. et al., 1970] или во время катания на санках у школьников [Cornell S., Culp D., 1968]. Односторонний травматический тромбоз почечной артерии чаще диагностируется как разрыв почки, однако обнаружение нефункционирующей почки при внутривенной урографии с нормальной картиной при ретроградной пиелографии позволяет установить правильный диагноз, подтверждаемый данными аортографии. Иногда артериальная окклюзия, полная или частичная, развивается при кровоизлиянии под интиму сосуда [Ross R. et al., 1970].

### ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ШОКЕ

Основным патогенетическим механизмом развития ОПН является длительный шок с ишемическим (аноксическим) повреждением почечной ткани, ее наиболее чувствительных паренхиматозных элементов — канальцевых клеток. J. Trueta и соавт. (1947) на основании экспериментальных данных сформулировали положение, согласно которому при шоке (гипотензии) происходит перераспределение почечного кровотока с шунтированием крови через юкстамедуллярную область и обескровливание

почечной коры с частично проходящими в ней почечными канальцами. Однако в дальнейшем в эксперименте с использованием качественных ангиограмм было показано, что при геморрагическом шоке кровоснабжение кортикальных клубочков сохраняется на достаточном уровне [Lavender J., Sherwood T., 1971]. У человека изменения почечного кровотока, аналогичные описанным J. Trueta и соавт. (1947), возникают при инъекции адреналина [Hollenberg N. et al., 1968] на фоне нормального или повышенного артериального давления.

При спинномозговой или эпидуральной анестезии с гипотензией либо при использовании ганглиоблокаторов почечный кровоток сохраняется на высоком уровне [Greene N. et al., 1954].

Таким образом, вазоконстрикция, сопровождающая шок, олигемический, эндотоксический или кардиогенный, играет не менее важную роль во временном обескровливании коры почек, чем собственно гипотензия.

Тяжелый шок сопровождается ацидозом вследствие гиперпродукции лактата. Этот показатель недостаточной перфузии тканей усугубляется дыхательной недостаточностью, часто сопутствующей шоку. Если ацидоз сохраняется, несмотря на применение кислорода, вазодилаторов и коррекцию гиповолемии, возникает необходимость дополнительного введения бикарбонатных или ацетатных растворов, так как ацидоз усиливает почечную вазоконстрикцию [Zimmerman J. E. 1971].

У больных, у которых не удается восстановить диурез, развивается острый тубулярный некроз. Гистологически он при постишемической ОПН проявляется расширением проксимальных и дистальных канальцев, заполнением их просвета отторгнутым эпителием, зернистыми и гиалиновыми цилиндрами. В интерстициальной ткани обнаруживаются отек и воспалительные инфильтраты. В большей степени страдает дистальный отдел проксимальных канальцев, тогда как клубочковый аппарат остается относительно сохранным.

Поражает несоответствие между умеренными морфологическими изменениями в почках и степенью нарушения их функции. T. Olsen (1967) при биопсии почек у больных с ОПН вообще не находил в ряде случаев некроза эпителия и на этом основании был против применения термина „острый тубулярный некроз”. Более тяжелые изменения обнаружили J. Oliver и соавт. (1951) при исследовании почек методом микродиссекции 30 больных, умерших от постишемической ОПН. Метод микродиссекции не применяется для исследования биоптата, но при внимательном его изучении, как правило, удается обнаружить признаки некроза канальцев [Clarkson A. et al., 1970].

Остается, однако, нерешенным вопрос, каким образом временная ишемия почек приводит у некоторых больных к острому тубулярному некрозу и ОПН, в то время как у большинства пациентов при своевременном лечении шока функция почек быстро восстанавливается. Решение этого вопроса затруднено в свя-

зи с отсутствием адекватной экспериментальной модели, поскольку у животных трудно воспроизвести острый тубулярный некроз теми же стимулами, что и у человека, и большинство исследований по экспериментальной ОПН выполнено на модели нефротоксического поражения почек, отличающейся, однако, по морфологии от постишемического острого тубулярного некроза; эти поражения могут отличаться и функционально.

В настоящее время продолжает дискутироваться несколько теорий, объясняющих развитие олигурии — основного синдрома ОПН. Первые три из них исходят из того, что КФ при ОПН сохранена, а снижение почечного кровотока и фильтрации происходит вторично.

1. E. Bywaters и D. Beall (1941) при первом описании посттравматической ОПН (crush syndrome) считали, что олигурия зависит от блокады канальцев клеточным детритом и цилиндрами, которые как было подтверждено позднее [Olivei J. et al., 1951], закономерно обнаруживаются в канальцах при микродисекционном исследовании почек больных, умерших от ОПН. Эта теория, вероятно, справедлива для некоторых форм ОПН, протекающих с блокадой канальцев, и находит подтверждение в эксперименте. Так, совсем недавно M. Huguenin и соавт. (1978) показали, что ОПН, связанная с обструкцией канальцев кристаллами фолиевой кислоты, может быть предупреждена фуросемидом, вызывающим форсированный диурез, или алкализацией мочи посредством введения  $\text{NaHCO}_3$ , растворяющей кристаллы.

2. Проподимость канальцев может нарушаться не только вследствие интратубулярной обструкции, но и за счет сдавления канальцев в результате перитубулярного отека, что подтверждается данными прямого измерения интратубулярного давления [Munck O., 1958; Reubi F. et al., 1962]. Однако при пункционной биопсии у больных с ОПН отек интерстициальной ткани почек находят далеко не в 100% случаев.

3. Большое значение в развитии олигурии придавали утечке гломерулярного фильтрата через поврежденные структуры канальцев [Banks N. et al., 1967], однако исследования D. Wilson и соавт. (1969) показали, что при некоторых формах экспериментальной ОПН фильтрация прекращается и, таким образом, не образуется гломерулярного фильтрата. С другой стороны, J. Mason и K. Thurau (1975) установили, что инулин, введенный в нефрон крысам с ОПН различной этиологии, почти в том же количестве обнаруживается в моче, т. е. утечки из нефрона практически не происходит. Еще раньше к аналогичным выводам пришли T. Vibe и соавт. (1968).

4. Наиболее популярной в настоящее время является теория, объясняющая персистирующее снижение коркового кровотока и падение КФ длительной констрикцией почечных сосудов. Известно, что почечный кровоток при ОПН снижается до 30—50% нормы [Reubi F. et al., 1966]. При этом в первую очередь стра-



дает кровоснабжение коры, что показано ангиографическими исследованиями [Shaldon S. et al., 1964] и подтверждено фактом отсутствия значительного кровотечения при открытой пункционной биопсии почек [Hollenberg N. et al., 1968].

Механизмы, вызывающие длительную вазоконстрикцию, неизвестны. В норме в регуляции почечной гемодинамики участвуют почечные нервы, ренин-ангиотензиновая система, простагландины, катехоламины и, возможно, кинины. Наибольшее распространение и убедительную аргументацию получила теория, связывающая сосудистый спазм с воздействием ренин-ангиотензина.

Впервые предположение, что юстагломерулярный аппарат регулирует тонус гломерулярных артерий, а следовательно, почечный кровоток и КФ, было высказано N. Goormaghtigh в 1945 г. J. Schermann и соавт. (1970), K. Thurau и I. Mason (1973) показали, что в нормальных почках существует механизм, поддерживающий гломерулярно-тубулярный баланс на постоянном уровне. Когда количество фильтрата превышает возможности реабсорбции, возрастает содержание NaCl в области *macula densa* и увеличивается местная продукция ренин-ангиотензина, вызывающая спазм приводящих артериол и падение КФ.

Считается [Mason I., Thurau K., 1975], что этот механизм ответствен за снижение КФ при ишемической, метгемоглобинурической и других формах ОПН, когда в результате снижения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах обогащенный им фильтрат поступает к *macula densa*, вызывает усиленную секрецию ренина и как следствие — спазм прегломерулярных артериол. Это предположение подтверждается как обнаружением высокого уровня ренина в крови больных ОПН [Kokot F., Kuska J., 1969; Brown J. et al., 1970; Haley W., Johnson J., 1978], так и предупреждением экспериментальной ОПН у животных назначением им малосолевой диеты, истощающей запасы ренина [McDonald F. et al., 1969; Thiel G. et al., 1970; Flamenbaum W. et al., 1973]. Однако факт, что сниженная реабсорбция натрия сохраняется в фазе выздоровления от миогемоглобинурической ОПН крыс [Oken D. et al., 1970], и невозможность у выздоровевших от ОПН животных повторно вызвать поражение почек введением глицерина или ртути, несмотря на нередкую гиперренинемию, свидетельствуют против универсальной роли ренин-ангиотензиновой системы в индукции перигломерулярной вазоконстрикции при ОПН. Равным образом существуют противоречивые данные об участии почечных нервов, простагландинов, катехоламинов и др. в происхождении сосудистого спазма при ОПН.

D. Oken в 1976 г. выдвинул новую синтетическую теорию, учитывающую влияние различных факторов на сосудистый тонус. Согласно этой теории, констриктивное действие ренина и катехоламинов в начальной фазе ОПН нейтрализуется усиленным синтезом простагландинов, которые, „омывая“ область та-

cula densa, препятствуют снижению почечного кровотока и КФ. При усилении констриктивных стимулов КФ снижается, что вызывает прекращение переноса простагландинов к macula densa, полностью выключая нейтрализующий механизм. В результате развиваются генерализованный спазм прегломерулярных сосудов и характерное для ОПН перераспределение почечного кровотока. Насколько справедлива эта теория, — покажут будущие исследования.

5. Изменениями почечной гемодинамики можно объяснить перестраивающую олигурию, однако трудно понять, почему, несмотря на сниженный почечный кровоток, начинается восстановление нарушенных структур почечных канальцев и их функции.

Септический, геморрагический и другие виды шока, приводящие к острому тубулярному некрозу, сопровождаются внутрисосудистой коагуляцией. В сыворотке больных с острым тубулярным некрозом на высоте олигурии и в моче, в фазе восстановления диуреза находят повышенное содержание продуктов деградации фибрина-фибриногена [Wardle E., Taylor G., 1968; Clarkson A. et al., 1970, и др.], и хотя при ОПН морфологические изменения в клубочках, как упоминалось, минимальны или отсутствуют, не исключается, что острому тубулярному некрозу предшествует преходящий тромбоз клубочковых капилляров. Гистологически он не улавливается, так как почки редко подвергаются гистологическому исследованию в ранней стадии ОПН. С учетом этих данных P. Vassalli и G. Richet (1960) считают, что почечная вазоконстрикция приводит к внутриклубочковому тромбозу и в дальнейшем к острому тубулярному некрозу. Эта концепция подтверждается и некоторыми экспериментальными данными [Whitaker A. et al., 1969].

Помимо шока, несомненно самой частой причины ОПН, она нередко бывает обусловлена и другими этиологическими факторами. Так, длительные потери натрия и воды вследствие рвоты, диарей, желудочной или желчной фистулы вызывают уменьшение объема внеклеточной жидкости (ОВЖ), гипотензию, а иногда острый тубулярный некроз. В неосложненных острым тубулярным некрозом случаях диурез быстро восстанавливается при восполнении дефицита ОВЖ. Однако нередко снижение его сочетается с хирургической травмой или инфекцией, способными совместно вызвать острый тубулярный некроз. ОПН развивается и у больных с гипонатриемией при нормальном или даже увеличенном объеме крови [Hamburger J. et al., 1968] и связана с набуханием клеток проксимальных канальцев и их преходящей обструкцией. Функция почек обычно восстанавливается в течение нескольких дней после инфузии гипертонического раствора. ОПН возникает при дыхательной, сердечной и печеночной недостаточности. Впервые описанная при дыхательной недостаточности D. Black и S. Stanbury в 1958 г., ОПН была серьезной проблемой во время эпидемии азиатского гриппа в 1969—1970 гг. ОПН не-

редко сопутствует сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом и может развиться после операций на открытом сердце [Mundth E. et al., 1967] или у больных инфарктом миокарда с кардиогенным шоком [Hulton I. et al., 1970].

Поражение почек главным образом при хронических болезнях печени варьирует от иммунокомплексного гломерулонефрита до ОПН, наблюдаемой у 80% больных с тяжелыми формами гепатита и печеночной недостаточностью [Николаев А. Ю., Тареева И. Е., 1978; Wilkinson S. et al., 1974]. В основе этого редко обратимого нарушения функции почек при хронических заболеваниях печени лежат гемодинамические расстройства, возникающие при минимальных изменениях ОВЖ и объема плазмы на фоне уже редуцированного и нестабильного почечного кровотока [Erstein M. et al., 1970; Kew M. et al., 1971]. Реже ОПН развивается при острых вирусных гепатитах.

S. Wilkinson и соавт. (1978) наблюдали 12 больных острым вирусным гепатитом сравнительно нетяжелого течения, осложнившимся ОПН; в 10 случаях для лечения ее потребовалось проведение гемодиализа; 7 больных выздоровели и 5 умерли от сепсиса на высоте ОПН. В 5 случаях ОПН была функциональной и в 7 — наблюдался острый тубулярный некроз. Одной из причин ОПН при остром вирусном гепатите эти авторы считают эндотоксинемию.

Течение ОПН у находившейся под нашим наблюдением больной с острым лекарственным гепатитом показано на рис. 34.

Увеличение вязкости крови на фоне уменьшения ОВЖ — основная причина ОПН у ряда лиц, страдающих миеломной болезнью и макроглобулинемией Вальденстрема, причем функция почек улучшается после плазмафереза.

Блокада клубочковых капилляров агглютинированными эритроцитами наблюдается во время гемолитических кризов у больных с серповидноклеточной анемией и при синдроме холодовой агглютинации [Lawson D. et al., 1968; Walker B. et al., 1971].

Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция — причина гемолитико-уремического синдрома, описанного отдельно, и в сочетании с геморрагическим шоком (кортикальный некроз). Последний встречается при ОПН различной этиологии, но чаще всего, примерно в половине описанных случаев, при геморрагическом шоке в поздних стадиях беременности.

Так, из 2000 больных с ОПН, находившихся под наблюдением с 1953 по 1972 г. в госпитале Necker в Париже, у 38 был диагностирован острый кортикальный некроз, в большинстве случаев у женщин в III триместре беременности после гинекологических и акушерских осложнений [Kleinknecht D. et al., 1973].

Некроз может быть тотальным или захватывает от 20 до 80% коры почек. У больных, умерших в ранних стадиях некроза, обнаруживаются фибринные тромбы в артериолах и гломерулярных капиллярах. Одновременно некротические изменения могут выявляться в надпочечниках, селезенке, легких, матке, желудочно-кишечном тракте.

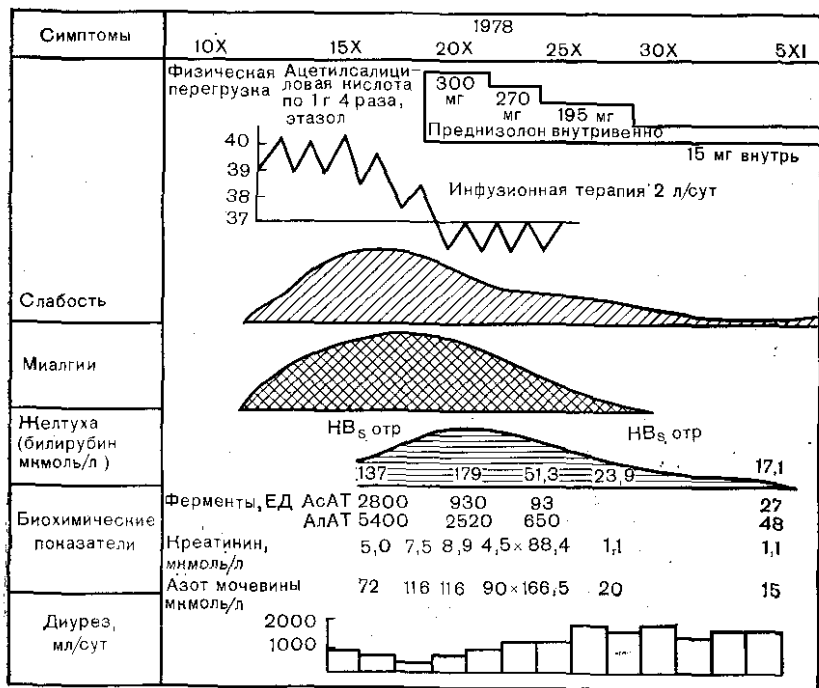


Рис. 34. Течение ОПН у больной острым лекарственным гепатитом.

В поздних стадиях диагноз кортикального некроза можно подтвердить с помощью пункционной биопсии или артериографии. В некоторых случаях рентгенологически обнаруживают кальцификацию почечной ткани.

У большинства больных с кортикальным некрозом функция почек утрачивается полностью, но иногда спустя длительное время возможно ее частичное восстановление.

J. Walls и соавт. (1968) наблюдали 3 больных с кортикальным некрозом, у которых улучшение функции почек наступило соответственно после 38, 46 и 120 дней анурии. Всего в литературе до 1970 г. было описано 22 случая кортикального некроза с длительной анурией и частичным восстановлением функции почек [Deutsch V. et al., 1970].

Феномен Шварцмана, характеризующийся сочетанием внутрисосудистой коагуляции с кортикальным некрозом, воспроизводится у животных двумя последовательными, с интервалом в 24 ч, инъекциями эндотоксина. Внезапное на фоне инфекции грамотрицательными микробами, клостридиями, менингококками, микоплазмой и др. развитие кортикального некроза, сочетающегося с внутрисосудистой коагуляцией, представляет эквивалент этой реакции у человека. Условиями, способствующими реализации этого феномена, являются любые процессы, подавляющие фибринолиз и активность ретикулоэндотелиальной си-

стемы. Среди них в первую очередь следует упомянуть обструктивную желтуху и беременность. Последняя предрасполагает к ОПН с признаками внутрисосудистой коагуляции, тромбоцитопенией, гемолитической анемией даже без участия какой-либо явной инфекции, J Robson и соавт. (1968) назвали эту форму необратимой послеродовой почечной недостаточностью (irreversible post-partum renal failure).

Гистологически она характеризуется тромбозом гломерулярных капилляров или афферентных артериол и выраженной эндотелиальной пролиферацией. Прогноз в отношении восстановления функции почек, как это следует из названия, неблагоприятный, хотя описаны единичные случаи выздоровления на фоне ранней гепаринотерапии [Luke R. et al., 1970]. Возможно, начало этой реакции связано с применением лекарственных препаратов, содержащих окситоцин.

### НЕФРОТОКСИЧЕСКАЯ ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Больные с ОПН вследствие поражения почек различными нефротоксическими веществами составляют менее 10% всех поступающих в центры острого гемодиализа [Шиманко И. И., 1977].

В настоящее время известно свыше 100 соединений, способных вызвать ОПН, среди которых немало лекарственных препаратов. Некоторые наиболее часто приводящие к ОПН нефротоксины и место их действия на почку показаны на рис. 35.

В патогенезе нефротоксической ОПН наряду с гемодинамическими расстройствами, свойственными шоковой почке, имеет значение непосредственное действие нефротоксинов на канальцевый эпителий во время реабсорбции или экскреции токсических веществ. К таким веществам принадлежат соединения металлов, гликоли, четыреххлористый водород, фосфор, фенолы и др. Если при отравлении четыреххлористым углеродом клиническая картина и морфологические изменения в значительной степени сходны с изменениями при шоке, то другие нефротоксины вызывают специфическое повреждение почечной ткани со своеобразным клиническим течением процесса. Например, при отравлении мышьяковистым водородом, помимо канальцев, поражается интерстиций, что приводит к затяжному течению процесса, заканчивается сморщиванием почек и развитием ХПН. Этиленгликоль и анестетик метоксифлуран вызывают отложение кристаллов оксалатов в канальцах. После воздействия метоксифлурана нередко развивается несахарный диабет [Mazze R. et al., 1970].

Обтурация канальцев цилиндрами, как уже упоминалось, наблюдается у больных с постишемической ОПН и является одной из причин олигурии, а при некоторых, более редких, формах ОПН обструкции току мочи придает ведущее значение.

Миоглобиновые цилиндры закономерно находят в канальцах при повреждении мышц, например травмах, не сопровождаю-

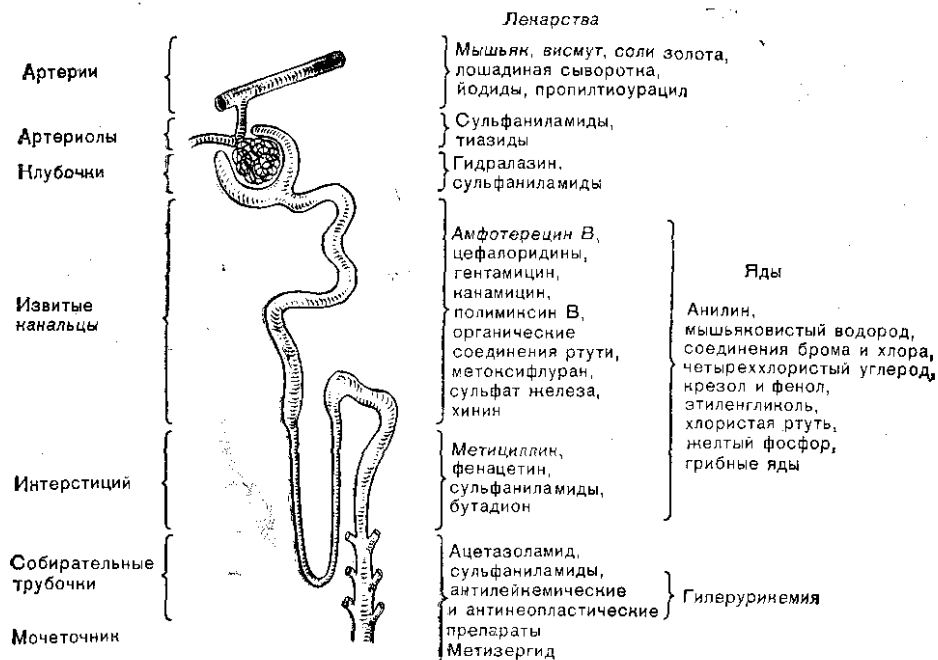


Рис. 35. Место действия на почку важнейших нефротоксинов.

щихся шоком, при гангрене, электрическом ожоге, компрессии мышц вследствие длительной комы, в том числе алкогольной, при пароксизмальной миоглобинурии и т. д., а цилиндры, содержащие гемоглобин, — при ОПН вследствие переливания несовместимой крови, при гемолитических кризах у больных с серповидноклеточной анемией, гемолизе, вызванном хлоратами или другими гемолитиками.

Маловероятно, что поражение почек вызывает сам гемоглобин, высвобождающийся из эритроцитов при гемолизе, поскольку, как показали Р. Schmidt и Р. Holland (1967), ОПН развивается и при переливании несовместимой стромы эритроцитов, не содержащей гемоглобина. Строма совместимых эритроцитов не обладает нефротоксическим свойством [Bernstein E. et al., 1965].

В то же время существует и альтернативное объяснение повреждения почек при гемолитических реакциях. Так, хлоратам и хинину приписывают прямое нефротоксическое действие, а ОПН при тропической малярии, протекающей с гемолизом, связывают с внутрисосудистой диссеминированной коагуляцией.

При миеломе ОПН является следствием различных процессов: инфильтрации почечной ткани плазматическими клетками, гиперурикемии, гиперкальциемии, повышения вязкости крови и блокады канальцев белком Бенс-Джонса. На практике послед-

ний механизм встречается наиболее часто. Предрасполагают к канальцевой обструкции дегидратация и рентгеноконтрастные исследования, которые в настоящее время нередко проводятся после предварительного ограничения жидкости.

В состав всех почечных цилиндров входит мукопротеин Тамма — Хорсвалла. Миоглобин, гемоглобин и белок Бенс-Джонса вызывают преципитацию этого растворимого комплекса и становятся составной частью цилиндров. Аналогичным образом действуют и рентгеноконтрастные вещества, используемые для визуализации почек и мочевых путей [Pillay V. et al., 1970]. В то же время контрастные вещества, применяющиеся для холецисто- и холангиографии, обладают нефротоксическими свойствами и способны вызвать нефротоксический острый тубулярный некроз [Sprenst J. et al., 1969]. Вероятность поражения почек увеличивается при повышении дозы контрастного вещества и функциональной неполноценности печени.

При папиллярном некрозе ОПН может возникать вследствие обструкции мочеточников некротическими массами. Функция почек быстро восстанавливается после устранения обструкции. Обтурация собирательных протоков, лоханок и мочеточников была частой причиной ОПН в первые годы широкого применения сульфаниламидов. В настоящее время такие случаи крайне редки.

Закупорка канальцев кристаллами мочевой кислоты встречается при чрезвычайно высоком содержании ее в плазме (до 1,77 ммоль/л). Это наблюдается обычно через несколько дней после облучения или применения цитостатических препаратов у больных с лейкозами, лимфомой, полицитемией, опухолями.

Примерно в 5% случаев ОПН связана с обтурацией мочеточников. Чаще всего наблюдается сдавление нижней трети мочеточников опухолью, локализующейся в мочевом пузыре или малом тазу. Обтурация развивается медленно, однако начало олигурии может быть острым. При успешном лечении и восстановлении проходимости мочеточников функция почек нормализуется даже после длительно существовавшей окклюзии. Сказанное в равной мере относится и к ретроперитонеальному фиброзу, когда удается восстановить проходимость мочеточников.

ОПН, требующая проведения гемодиализа, может развиваться при остром гломерулонефрите и обусловить летальный исход. М. Connolly и соавт. (1968) наблюдали случаи полного выздоровления после 28-дневной олигурии у молодых больных острым гломерулонефритом. С увеличением возраста шансы на благополучный исход уменьшаются. Случаи ОПН с восстановлением функции почек описаны и при волчаночном нефрите, и у больных с затяжным септическим эндокардитом.

Сравнительно редко ОПН развивается при необструктивном остром пиелонефрите, но значительно чаще — при болезни Вейля — Васильева, когда она может быть следствием уменьшения ОВЖ, поражения клубочков, канальцев и интерстиция. Послед-

нее наблюдается наиболее часто. У переживших острый период прогноз в отношении восстановления функции почек благоприятный. ОПН с нередко благоприятным исходом описана при интерстициальном нефрите, развивающемся на фоне применения метициллина, бутадiona и других препаратов. Поражение почек в этом случае, имеет по-видимому, аллергический генез, так как нередко сопровождается кожными высыпаниями, лихорадкой и даже аплазией костного мозга.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, БИОХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ

Большинство случаев ОПН, как видно из табл. 9, встречается при травме, хирургическом вмешательстве или осложняет беременность.

Запоздалая диагностика этого осложнения в перечисленных ситуациях может оказаться фатальной, так как гиперкалиемию с остановкой сердца иногда развивается уже через 36 ч после возникновения ОПН.

Тщательное измерение диуреза позволяет диагностировать ОПН более чем у 90% больных, однако следует помнить, что часто олигурия выявляется лишь через 24—48 ч после развития ОПН. Поэтому полностью оправданно ежедневное определение в плазме уровня мочевины, креатинина и концентрации электролитов у внушающих опасение больных. В каждом случае необходимо тщательно проверить лекарственные назначения, чтобы исключить нефротоксические препараты как возможную причину ОПН.

Таблица 9 Наиболее частые причины ОПН

Авторы, год и страна	Общее число больных	Процент больных с ОПН различной этиологии			
		посттравматическая	постоперационная	акушерско-гинекологическая	прочая
Balsov J., Jorgensen H., 1963 (Дания)	337	4	45	5	46
Kirkland K. et al., 1964 (Австралия)	400	10	23	10	57
Fischer R. et al., 1966 (США)	225	15	60	6	19
Streicher E., Sprang K., 1967 (ФРГ)	224	36		13	51
Hamburger J. et al., 1968 (Франция)	1412	8	26	40	26
Kerr D. et al., 1968 (Англия)	316	14	35	14	37
Lanari A. et al., 1968 (Аргентина)	633	4	33	31	30
Кулаков Г. П., 1975 (СССР)	704	4,1	3,9	82,8	9,2



После урологических операций в распознавании ОПН, связанной с повреждением мочеточников, существенную помощь может оказать ренография.

Если больные поступают в стационар с картиной ОПН, выяснение ее этиологии представляет большие трудности. Необходимо уточнить, не принимали ли недавно больные каких-либо лекарственных препаратов, не подвергались ли интоксикациям, например четыреххлористым углеродом на производстве, не употребляли ли в пищу продуктов, например некоторых грибов, способных оказывать нефротоксическое действие, не контактировали ли с животными — переносчиками лептоспироза.

Острый и быстропрогрессирующий гломерулонефрит — нередкая причина ОПН у взрослых. В дифференциально-диагностическом отношении известную помощь в этом случае оказывает исследование мочи. Если в осадке отсутствуют эритроциты и цилиндры, диагноз нефрита почти со 100% вероятностью может быть отвергнут.

Анамнестические указания о никтурии, длительно существующей гипертонии, анемии и т. д., а также выявление на обзорном снимке или томограмме сморщенных почек свидетельствуют о ранее недиагностированном хроническом почечном процессе. Наоборот, увеличенные тени почек заставляют заподозрить обструкцию мочевых путей или поликистоз и являются показанием к срочной пиелографии. При почках нормальной величины показана пункционная биопсия. При подозрении на обструкцию иногда даже введение катетера для восходящей пиелографии вызывает обильный диурез.

Начало олигурии не уменьшает жажды, а даже усиливает ее из-за пересыхания полости рта вследствие недостаточного слюноотделения. В то же время употребление больными большого количества жидкости может привести к внеклеточной гипергидратации, образованию периферических отеков и интерстициальному отеку легких (fluid lung), отеку мозга, судорогам. Нередко внеклеточная гипергидратация сочетается с гипонатриемией и клеточной гипергидратацией.

После коррекции гипергидратации гемодиализом гипонатриемия обычно не рецидивирует, несмотря на снятие ограничений в приеме жидкости, однако клеточная гипергидратация может повториться при освобождении воды и электролитов из тканей при усиленном катаболизме.

На фоне уремической анорексии и при строгом соблюдении питьевого режима больные в сутки теряют от 0,2 до 1,5 кг.

Гиперкалиемия обычно наблюдается у больных с обширными травмами, гематомами, при продолжающемся желудочно-кишечном кровотечении, при гиперкатаболизме вследствие сепсиса, в случае переливания больших количеств крови или плазмы. Гиперкалиемия нередко сопровождается мышечной слабостью, но чаще протекает бессимптомно, до тех пор пока не возникает аритмия и даже остановка сердца.

В условиях усиленного гиперкатаболизма быстро развивается ацидоз, усугубляющийся сопутствующим повреждением органов дыхания, инфекцией и отеком. Выраженному ацидозу сопутствует „большое” шумное дыхание (Куссмауля), которое обычно сохраняется первые 10—12 ч гемодиализа, так как рН в спинно-мозговой жидкости нормализуется позднее, чем в крови.

Скорость увеличения содержания мочевины в крови колеблется от 4,995—9,99 ммоль/л при акушерско-гинекологической ОПН до 25 ммоль/л в сутки и более при обширных травмах или инфекции. При этом симптомы уремии могут маскироваться проявлениями основного заболевания и иногда состояние больных может быть относительно удовлетворительным при уровне мочевины в крови около 66,6 ммоль/л.

Для больных с ОПН характерны анорексия, тошнота, рвота, вздутие кишечника, которые иногда бывают настолько выражены, что заставляют подозревать непроходимость.

Диарея усугубляется назначением антибиотиков и других лекарств, а также кандидозной инфекцией — универсальным спутником тяжелой ОПН. В дальнейшем поносы могут смениться запорами.

Сонливость, заторможенность, кома, конвульсии, психозы, икота типичны для больных с сепсисом и другими тяжелыми осложнениями, но сравнительно редки при правильной и ранней терапии. Примерно у 18% больных развивается перикардит [Wacker W., Merrill J., 1954].

Одним из наиболее серьезных осложнений ОПН являются желудочно-кишечные кровотечения, которые наблюдаются примерно у 10% больных. Причины кровотечений — нарушение коагуляции, эрозии и язвы слизистой оболочки желудка и кишечника и т. д. Анемия, связанная в первые дни с разжижением крови, прогрессирует вследствие гемолиза, падения продукции эритропоэтина, задержки созревания эритроцитов. Характерна тромбоцитопения с выраженным дефектом адгезивной способности пластинок.

Раны заживают медленно и швы должны сниматься в более поздние, чем обычно, сроки. Специальные меры должны применяться для предупреждения пролежней.

При ОПН угнетается фагоцитарная функция лейкоцитов, страдает образование антител и нарушается клеточный иммунный ответ [Montgomerie J. et al., 1968]. Следствием этого является чрезвычайная склонность к инфекции, причем она является одной из основных причин летальных исходов. Типичны острые стоматиты, паротиты, пневмонии. Нередко поражаются мочевые пути, операционные раны, места выхода на кожу артериовенозного шунта, венозного катетера. Возможно развитие сепсиса. В значительном проценте случаев инфекционные осложнения вызываются флорой, нормально обитающей в носоглотке, верхних дыхательных путях, промежности. Предварительное уточнение чувствительности этих штаммов к антибиотикам весьма целе-

сообразно для назначения ранней адекватной противoinфекционной терапии.

Повышение в плазме больных с ОПН уровня фосфатов, сульфатов, мочевой кислоты и магния обычно не сопровождается какими-либо клиническими симптомами. Это в равной степени относится и к гипокальциемии. Однако на фоне быстрой коррекции ацидоза сохраняющаяся гипокальциемия может вызвать судороги.

ОПН, возникающая, например, в результате разрыва почечных артерий, необратима. В то же время ОПН вследствие шока или других причин, вызывающих острый тубулярный некроз, протекает циклически, заканчиваясь в большинстве случаев выздоровлением.

Традиционно течение острого тубулярного некроза делят на четыре фазы: начальную, олигурическую, восстановления диуреза и полного выздоровления. Состояние больного и продолжительность начальной фазы зависят не столько от уремической интоксикации, сколько от характера причины, вызвавшей заболевание. Например, при отравлении сулемой почти тотчас появляются металлический привкус во рту, тошнота, боли в желудке. При употреблении этиленгликоля периоду почечной недостаточности предшествуют неврологические расстройства. Независимо от начальной причины общим клиническим симптомом этого периода является циркуляторный коллапс, который в одних случаях настолько непродолжителен, что остается незамеченным, а в других длится сутки и более.

Клиника олигурической фазы описана в предыдущем разделе, а ее длительность варьирует в широких пределах, составляя в среднем 9—11 дней. Если олигурия длится более 4 нед, можно с большой вероятностью предполагать развитие двустороннего кортикального некроза. В этой фазе моча обычно темного цвета, содержит много белка и цилиндров, количество ее может не превышать 30 мл, однако анурия встречается редко и ее наличие — показание к ургентному обследованию в целях исключения обструкции мочевых путей. Осмолярность мочи, как правило, не превышает осмолярности плазмы, а содержание натрия обычно не более 50 ммоль/л.

Примерно у 10% больных наблюдается неолигурическая ОПН, которая, по мнению D. Kerr и соавт. (1968), представляет собой легкую форму острого тубулярного некроза, при которой уремия развивается только в случае усиленного катаболизма, например при обширном ожоге.

Ранняя фаза восстановительного диуреза продолжается 5—10 дней, но, очевидно, может быть укорочена, если поддерживать у больных легкую гипергидратацию. В этот период быстро уменьшается протеинурия, но нередко обнаруживается инфекция мочевых путей, которая развивается еще во время олигурии, но не диагностируется. Количество мочи быстро увеличивается, однако функция канальцев восстанавливается медленнее, что

может привести к резкой дегидратации, избыточной потере натрия и калия и даже гипокалиемическому параличу.

Полностью функция почек восстанавливается в течение 6—12 мес.

## ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку, как упоминалось, причиной острого тубулярного некроза в 90% случаев является шок, лечение его служит важнейшим элементом профилактики и терапии ОПН. В первую очередь необходимо восполнить объем циркулирующей крови. Для этой цели можно использовать плазму, белковые растворы, крупномолекулярный декстран (полиглюкин, реополиглюкин), который способен длительно удерживаться в русле и, не фильтруясь через гломерулярную базальную мембрану, не вызывает набухания клеток канальцев (осмотического нефроза). По данным U. Gruber (1970), декстран обладает и антитромботическим свойством. Вводить жидкость необходимо под контролем центрального венозного давления, которое не должно превышать 0,981 кПа (+10 см вод. ст.). Подъем его выше названной цифры чреват опасностью отека легких.

В эксперименте маннитол предупреждает развитие как шока, так и ОПН, сохраняя нормальное распределение почечного кровотока и не позволяя образовываться цилиндрам. Применение маннитола показано для профилактики ОПН при оперативных вмешательствах на сердце, крупных сосудах, билиарной системе. Менее очевидна роль маннитола при уже развившейся ОПН: у некоторых больных диурез возобновляется вскоре после введения 25 г этого препарата; у других больных, несмотря на повторное введение маннитола, выявляется картина острого тубулярного некроза. На основании изучения различных показателей мочи и сыворотки R. Luke и A. Kennedy (1967), R. Luke и соавт. (1970) пришли к выводу, что диуретический эффект маннитола возможен, если отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы превышает 1:1. Проверка выдвинутого предположения продолжается, однако следует подчеркнуть, что при несоблюдении выработанных авторами рекомендаций введения маннитола он способен вызвать гиперосмолярность плазмы, гипонатриемию, клеточную гипергидратацию и отек легких. Вместе с маннитолом или вместо него, особенно у больных с высоким центральным венозным давлением, рекомендуют вводить фуросемид (200 мг внутривенно) или этакриновую кислоту. Введение фуросемида предпочтительнее, поскольку побочным эффектом введения этакриновой кислоты является необратимая потеря слуха.

Если периферическая циркуляция не улучшается, несмотря на возмещение дефицита внеклеточной жидкости, представляется логичным уменьшить общее периферическое сопротивление, назначая феноксибензамин, который вызывает альфа-адренергическую блокаду. В дозе 1 мг на 1 кг массы тела он начинает про-

Таблица 10 Стадии развития острого тубулярного некроза  
[по Luke R. et al., 1970]

Стадия	Состояние циркуляции	Функция почек	Ответ на терапию
Преренальная ОПН	Снижение объема циркулирующей крови или ОВЖ. АД снижено	Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы высокое	Восстановление диуреза при коррекции дефицита и лечении шока
Начальная фаза острого тубулярного некроза	Кровообращение корригировано (нет снижения объема циркулирующей крови и дефицита ОВЖ)	Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы $> 1,05$	Восстановление диуреза при введении маннитола и (или) фуросемида
Олигурическая	Кровообращение корригировано	Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы $< 1,05$	Олигурия, несмотря на введение жидкости и диуретиков

являть свое действие уже в течение часа после введения. Препарат не рекомендуется давать больным с неадекватной коррекцией дефицита внеклеточной жидкости и лицам, уже получавшим сосудорасширяющие средства.

Лечение гликозидами показано у больных с высоким, несмотря на гипотензию, центральным венозным давлением. При этом следует учитывать, что при почечной недостаточности гликозиды медленнее выводятся из организма и при изменении уровня калия в плазме могут вызвать аритмию.

Своевременное и адекватное лечение шока значительно уменьшает частоту последующего острого тубулярного некроза. Во время войны во Вьетнаме среди американских солдат почти не было случаев посттравматической ОПН, поскольку раненые эвакуировались с места боя в течение максимум 40 мин. В то же время ОПН часто развивалась у раненых во время войны в Корее [Hardaway R., 1968; Whelton A., Donadio J., 1969].

В табл. 10 приведены стадии острого тубулярного некроза и состояния циркуляции, а в табл. 11 — более подробные различия между преренальной ОПН и начальной фазой острого тубулярного некроза.

Больным с развившейся ОПН угрожают гипергидратация, гиперкалиемия, уремия и инфекция. Усугубляют состояние анемия, электролитные расстройства, ацидоз. Все эти нарушения требуют соответствующей коррекции.

У больных с умеренно выраженной ОПН без признаков усиленного катаболизма возможно консервативное лечение, при котором большое значение придается соблюдению водного режима. Суточное введение жидкости должно восполнять все потери с рвотой, мочой, диареей и т. д. Сверх этого рекомендуется вводить 400 мл, лучше всего рег ос или внутривенно, но не больше

Таблица 11 Данные исследования мочи при преренальной ОПН и в начальной стадии острого тубулярного некроза [по Lissos I, 1976]

Моча	Преренальная ОПН	Начальная фаза острого тубулярного некроза
Объем	Небольшой	Небольшой
Относительная плотность	1,016	1,014
Содержание натрия	Низкое	Высокое
Содержание мочевины, ммоль/л	>166,5	<166,5
Отношение мочевины мочи к мочеине плазмы	>20:1	<10:1
Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы	>2:1	<1:1

указанного объема. Водный баланс контролируют ежедневным взвешиванием больных. При соблюдении приведенных выше рекомендаций больные ежедневно теряют 0,25—0,5 кг. Параллельно следует определять концентрацию натрия в плазме. Ее снижение — признак гипергидратации, диктующий необходимость более строгого ограничения жидкости. В отсутствие гипергидратации суточное потребление натрия должно составлять 22 ммоль плюс потери натрия с различными экскретами.

Для предупреждения гиперкалиемии необходимо назначить больным не содержащую калий диету, своевременно производить хирургическую обработку ран с удалением некротических участков, дренированием полостей и т. д.

Уменьшить белковый катаболизм можно настойчивым лечением инфекции, обеспечением достаточного поступления калорий, назначением анаболических гормонов. При необходимости гемотрансфузий следует использовать только свежую кровь или кровь, предварительно диализированную против бескальевого диализирующего раствора. При тенденции к гиперкалиемии показано пероральное введение ионообменной смолы, связывающей ионы калия в кишечнике в обмен на высвобождающийся натрий. Суточная доза ионообменной смолы в зависимости от уровня калиемии, переносимости, наличия отеков и т. д. колеблется от 30 до 60 г. Если уровень калия в сыворотке превышает 7 ммоль/л, показано срочное введение 50 мл 40% раствора глюкозы с 15 единицами инсулина, бикарбоната натрия, который, корригируя ацидоз, способствует переходу калия из плазмы в клетки, инфузия 10 мл 10% раствора глюконата кальция (ион кальция предохраняет миокард от действия калия). Если перечисленные меры не дают ожидаемого эффекта, необходимо проведение экстренного гемодиализа или гемосорбции [Машков О. А. и др., 1978].

Помимо непосредственного определения уровня калия в плазме, определенное представление о степени калиемии, как и некоторых других электролитов, можно составить по ЭКГ (рис. 36). При уровне калия в сыворотке 6,5 ммоль/л признаки

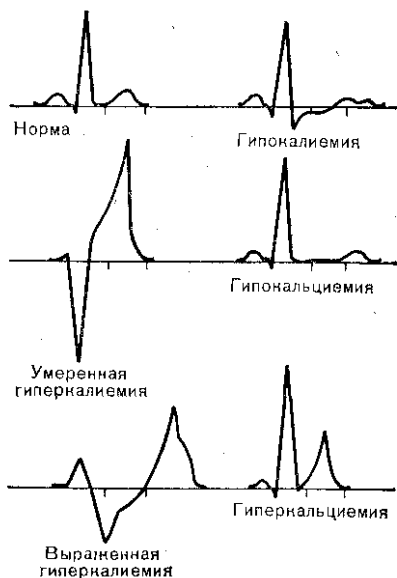


Рис. 36. Изменения ЭКГ при различной концентрации калия и кальция в плазме крови.

гиперкалиемии на ЭКГ обнаруживаются примерно в 70%, а при 8 ммоль/л — в 100% случаев [Klogring J., Kuhlback B., 1967].

Диета больных должна быть безбелковой, но обеспечивать достаточное количество калорий (не менее 1500—2000 ккал в сутки). Лучше всего этим целям отвечают продукты, содержащие углеводы. При невозможности приема пищи внутривенно вводят глюкозу (10% раствор в периферическую вену и 40% — в верхнюю полую, где обычно устанавливают катетер для измерения центрального венозного давления, добавляют глюкозу к диализирующему раствору (0,5—1,5%, что обеспечивает за 6-часовой гемодиализ получение больным 100—200 г), вводят смесь аминокислот, интралипид (250 мл 10% раствора).

При ОПН, развившейся вследствие гемотранфузионных осложнений, показано обменное переливание крови [Скачилова Н. Н., 1972].

Ограничения диеты становятся менее строгими, если больному проводится гемодиализ. Показаниями к нему служат: 1) гиперкалиемия с уровнем калия в сыворотке крови до 7 ммоль/л, не снижающаяся при консервативном лечении; 2) повышение уровня мочевины в крови до 25 ммоль/л и появление симптомов уремии; 3) ацидоз; 4) гипергидратация.

Для подключения больного к аппарату „искусственная почка“ используют артериовенозный шунт, чаще всего устанавливаемый на предплечье. Процедуру гемодиализа проводят ежедневно по 4—6 ч или через день по 6—8 ч. На фоне лечения гемодиализом разрешают употреблять белок (40 г) и до 1 л жидкости сверх экстраренальных потерь.

В настоящее время при лечении ОПН все чаще прибегают к раннему и даже „профилактическому“ гемодиализу, который начинают уже в ранней стадии ОПН, что предупреждает развитие тяжелых метаболических нарушений. Проведение раннего гемодиализа снижает летальность при некоторых видах ОПН [Uldall P., Kerr D., 1972].

Перитонеальный диализ не требует специального оборудования и может проводиться в любом стационаре. Хотя перитонеальный диализ не так эффективен, как гемодиализ, в отношении удаления белковых метаболитов, но не требует введения гепарина, использование которого нежелательно у больных с посттрав-

матической и постоперационной ОПН из-за риска кровотечения.

Проведение перитонеального диализа показано больным с гипергидратацией при нестабильных показателях гемодинамики, при затрудненном доступе к сосудам, а также детям. Единственным противопоказанием к перитонеальному диализу служат ранения живота или наличие спаек в брюшной полости. Перитонит не является противопоказанием к проведению перитонеального диализа [Шкроб О. С. и др., 1977].

Для удаления жидкости при гипергидратации больных с ОПН рекомендуется дренирование грудного лимфатического протока [Шиманко И. И., 1977], а для коррекции электролитных сдвигов—плевральный диализ [Sheth K., Glicklich M., 1976].

Инфекция — основная причина смерти больных ОПН. Борьба с ней должна включать тщательную обработку ран, удаление некротизированных тканей, выделение больным с ОПН отдельных палат, предупреждение внутрибольничного инфицирования, соблюдение мер асептики при проведении гемодиализа или перитонеального диализа, своевременное удаление катетеров из вен и мочевых путей и т. д.

При развитии инфекционных осложнений антибиотики должны применяться с учетом чувствительности выделенной флоры. В нормальных дозах могут быть использованы клоксациллин, метициллин, ампициллин, карбенициллин, левомицетин, эритромицин, новобиоцин. Дозы остальных антибиотиков должны быть уменьшены. Не следует назначать препараты, оказывающие нефротоксическое действие.

Лечение различных форм ОПН имеет свои особенности. Например, при блокаде канальцев кристаллами мочевой кислоты у больных с миеломой и лейкозами на фоне цитостатической терапии назначают маннитол и фуросемид или проводят гемодиализ (перитонеальный диализ). Диурез обычно восстанавливается, когда уровень мочевой кислоты в плазме снижается до нормы. Профилактически больным перед началом цитостатической терапии рекомендуется назначать аллопуринол, однако следует помнить, что он замедляет деградацию азатиоприна в организме. При obturации мочеточников камнем функция почек восстанавливается после удаления препятствия оттоку мочи, а при ретроперитонеальном фиброзе — после уретеролизиса.

В случае трансфузионных осложнений для профилактики ОПН необходимы, помимо противошоковой терапии, введение щелочи, обменное переливание крови, назначение тестостеронпропионата по 150 мг в сутки внутримышечно в сочетании с нераболом (дианоболом) перорально в дозах 20—30 мг [Скачило-ва Н. Н., 1972].

При ОПН у больных острым ГН одновременно с терапией ОПН назначают кортикостероиды, цитостатики, гепарин.

Назначение больших доз метилпреднизолона (от 250 до 100 мг в сутки в течение 3—5 дней) показано больным системной красной волчанкой при развитии олигурии [Dosa S. et al., 1978].



Несмотря на совершенствование методов лечения ОПН, летальность при некоторых ее формах остается высокой, достигая, по данным R. Stott и соавт. (1972), 20% при акушерско-гинекологических осложнениях и 70% после травм и хирургических вмешательств.

Ухудшают прогноз при ОПН присоединение инфекции (сепсис), возраст больных и ряд других факторов. Основными осложнениями перенесенной ОПН являются инфекция мочевых путей и пиелонефрит.

H. Fuchs и соавт. (1974) из 70 больных, перенесших ОПН, у 59 при обследовании через 6—9 мес обнаружили признаки проходящей инфекции мочевых путей и у 15 — вторичный хронический пиелонефрит. У больных с инфекцией мочевых путей функция почек восстановилась в дальнейшем полностью. У 5 из 15 больных пиелонефритом произошло сморщивание почек и развилась ХПН.

## Глава 12

### ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Почки здоровых людей поддерживают постоянство внутренней среды организма. Острое или постепенное снижение функции почек называется почечной недостаточностью, а совокупность симптомов, развивающихся при почечной недостаточности, — уреемией.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), заканчивающаяся терминальной необратимой ХПН, терминальная уремия (end-stage kidney disease) — неизбежный исход многих неизлеченных хронических заболеваний почек. К ним относятся следующие заболевания.

I. С первичным поражением клубочков при: 1) хроническом гломерулонефрите (ГН); 2) быстропрогрессирующем ГН; 3) подостром злокачественном ГН; 4) синдроме Гудпасчера; 5) очаговом нефрите.

II. С первичным поражением канальцев при: 1) синдроме Фанкони и его вариантах; 2) интерстициальном нефрите; 3) хроническом пиелонефрите; 4) туберкулезе почек; 5) балканской нефропатии; 6) радиационном нефрите, а также при состояниях, приводящих к хроническому дефициту калия и хронической гиперкальциемии.

III. С поражением кровеносных сосудов при: 1) эссенциальной гипертонии; 2) синдроме злокачественной гипертонии; 3) стенозе почечной (почечных) артерий; 4) эмболии почечной артерии; 5) тромбозе почечной (почечных) вены.

IV. С диффузными поражениями соединительной ткани при: 1) системной красной волчанке; 2) системной склеродермии; 3) узелковом периартериите (и его варианте — вегенеровском гранулематозе); 4) других диффузных поражениях соединительной ткани, приводящих к развитию амилоидоза почек.

V. Болезни обмена веществ: 1) амилоидоз; 2) диабетический гломерулосклероз; 3) подагра; 4) оксалоз; 5) первичный гиперпаратиреоз; 6) другие случаи нарушения обмена кальция и мочевой кислоты (множественная миелома, карциноматоз, саркоидоз, интоксикация витамином D, лечение цитостатиками и пр.).

V. Обструктивные нефропатии: 1) мочекаменная болезнь; 2) гидронефроз; 3) опухоли почек, мочевых путей, предстательной железы; 4) ретроперитонеальный фиброз.

VII. Врожденные аномалии: 1) поликистоз почек; 2) гипоплазия почек; 3) синдром Альпорта; 4) нефронофтиз; 5) олигонефрония; 6) аномалии мочевых путей (нарушение проходимости обоих мочеточников, пузырно-уретрального сегмента).

Наиболее часто осложняются ХПН хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит. При ХПН возможны почечные и внепочечные осложнения, ухудшающие деятельность почек по типу ОПН. К ним относятся тромбоз почечных вен при амилоидозе и, реже, при других заболеваниях; кризы иммунной гемолитической анемии при системных заболеваниях; нарушения микроциркуляторной гемодинамики за счет коагулопатии; закупорка канальцев кристаллами белка Бенс-Джонса при миеломной почке; острая анурия вследствие внутрипочечной обструкции уратами при подагрической почке (подобная лекарственная обструкция возможна при терапии сульфаниламидными препаратами). При этих осложнениях важны быстрая точная диагностика и соответствующие срочные мероприятия, в том числе временный, или „эпизодический“, гемодиализ. При кистозных почках нередко возникает осложнение частичной внутрипочечной обструкцией, которая устраняется паллиативной операцией декомпрессии (опорожнение сдавливающих кист).

### ПАТОГЕНЕЗ ХПН

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, в почках при развитии ХПН обнаруживаются более или менее стереотипные изменения, при которых утрачивается морфологическое своеобразие исходного заболевания и начинают преобладать склеротические процессы, приводящие к уменьшению популяции действующих нефронов. Клинически выраженная картина ХПН соответствует снижению их численности до 30—10%, а при терминальной уремии величина нефронной популяции составляет менее 10% нормы.

R. Platt (1952) предположил, что популяция сохраняющихся при уремии нефронов гомогенна, а N. Bricker (1960) на этом основании развил теорию „интактных нефронов“, согласно которой в сморщенной почке в условиях осмотического диуреза нормально функционируют остающиеся гипертрофированные нефроны, компенсирующие в известной степени функцию погибших.

М. Я. Ратнер и соавт. (1977) считают, что действующие при уремии нефроны неполноценны в структурном и функциональ-

ном отношении, поэтому их неправильно называть интактными, а учитывая недостаточность компенсаторного усиления экскреции ряда ионов, — даже адаптированными.

Не подлежит, однако, сомнению, что происходящие в организме при уремии сдвиги определенным образом влияют на деятельность почек, облегчая выполнение экскреторной функции. Например, E. Boumendil-Podevin и соавт. (1975) обнаружили в сыворотке больных уремией индоксил-сульфат, отсутствующий у здоровых лиц, который ингибирует, как выяснилось транспорт уратов в канальцах и тем самым способствует их выведению.

При ХПН нарушаются выделительная, кровоочистительная и регулирующая состав внутренней среды организма, сыворотки (плазмы) крови, в первую очередь гомеостатическая, функции почек. Нарастает задержка в крови азотистых продуктов обмена — мочевины, мочевой кислоты, аминокислот, креатинина, гуанидина, фосфатов и сульфатов, которые организм не в состоянии выделять иным, внепочечным, путем.

Накоплением мочевины в крови отчасти объясняется нарушение коагуляции при уремии (при даче мочевины внутрь добровольцам отмечались снижение адгезивности пластинок и удлинение времени кровотечения).

Избыток мочевины вызывает головную боль, оглушение, апатию, мышечную слабость и утомление, а в больших дозах, как и креатинин, снижает толерантность глюкозы, утилизацию ее эритроцитами [Balestri P. et al., 1970]. С задержкой мочевой кислоты можно связать уремические артриты (отложение кристаллов уратов в синовии).

Метилгуанидин, метаболитическим предшественником которого является креатинин, в эксперименте на собаках при длительном отравлении вызывает ряд свойственных уремии нарушений кровотока, нервной системы и обмена — гипорегенераторную анемию с укорочением жизни эритроцитов и повышением гемолиза, тромбоцитопению, периферические нейропатии, повышение содержания триглицеридов, снижение холестерина и кишечного всасывания кальция [Giovanetti S. et al., 1970; Balestri P. et al., 1970]. Гуанидин-янтарная кислота резко нарастает в крови, моче и ликворе при тяжелой ХПН (в моче до 0,282 ммоль/л и более при норме менее 0,160 ммоль/л), способствуя геморрагическому диатезу [Cohen B., 1970].

Наряду с прогрессированием имеющейся гипокальциемии, связанной с нарушением всасывания в кишечнике кальция, резистентного к витамину D, происходит также задержка фосфатов, которая ведет к значительному поражению костной системы. Этому способствует отчасти сопутствующая гиперплазия и даже образование аденом паращитовидных желез, развитие вторичного гиперпаратиреозидизма и остеодистрофии с возможностью метастатических кальцинатов необычной локализации (особенно при пролонгированном хроническим гемодиализом состоянии

уремии) в стенках сосудов, глазах, клетчатке и т. д., вызывая боли, расстройства движения, зрения и т. д.

Нарастание содержания в крови фенолов и других близких продуктов кишечного гниения также является показателем степени уремической интоксикации.

При ХПН задерживаются в организме, откладываясь в тканях, коже и т. д. многие другие продукты обмена, например урохромы мочи, многие лекарственные и другие чужеродные вещества, проявляя токсическое действие и сообщая своеобразную окраску коже.

Выделение воды, электролитов (минералов) нарушается более сложным образом. При ХПН почки, как правило, в состоянии выделять полностью воду, натрий, калий, магний, железо и т. д. при поступлении их в организм в количествах, необходимых для нормальной деятельности органов (в частности, натрий для обеспечения волеми, оптимальной для работы почек, сердечного выброса, калий также для регулярной деятельности сердца, почек и т. д.). Достаточная почечная элиминация происходит и при резко сниженной КФ благодаря значительному понижению канальцевой реабсорбции натрия, фосфатов и т. д., отчасти вследствие высокой концентрации в клубочковом фильтрате мочевины — физиологического осмотического мочегонного, а также отчасти вследствие атрофии канальцевого эпителия.

Для прогрессирующей ХПН характерны полиурия как показатель деятельности немногих еще сохраняющихся нефронов и изостенурия из-за низкой концентрации в моче мочевины. Такая полиурия влечет за собой избыточное выделение натрия, нередко с гипонатриемией (однако у  $\frac{1}{3}$  больных реабсорбция преобладает над дефицитом фильтрации и возможна задержка натрия). Содержание натрия, так же как и калия, в организме при ХПН обычно снижено. Повышение калия характерно для ХПН при хроническом пиелонефрите. Наиболее стойко нарушенной оказывается сниженная секреция канальцами ионов водорода и органических кислот при избыточном осмотическом диурезе и выделении бикарбонатов, что является причиной уремического метаболического ацидоза.

При полиурии с избыточным выделением натрия и наличии уремического ацидоза сходят отеки, что может иметь место у больных нефротическим или смешанным нефритом.

Таким образом, понятие „уремия“ (мочекровие), предложенное французом Р. Риоггу (1848) и включавшее наряду с обычным уремическим отравлением (*urémie sèche*) и задержку в крови хлоридов натрия (*chlorurémie*, по терминологии французских клиницистов), до известной степени правильно и в этом, более широком, толковании.

Правильнее, вероятно, в состоянии терминальной ХПН, терминальной уремии, подчеркивать неустойчивость таких важнейших физиологических констант, как содержание в крови натрия, калия, кальция и т. д., своеобразную пойкило- или гетеронат-

риемлю, волемию, гетеротонию, возможность развития на этом фоне обезвоживания, коллапса, т. е. невозможность при таком состоянии почек поддержания гомеостаза внутренней среды организма.

Помимо выделительной, при ХПН страдает и кроветворная функция почек. В почках найден митохондриальный фермент (легкой фракции), который в неизменной плазме продуцирует эритропоэтин. Этот фермент может быть обнаружен у здоровых лиц в плазме и моче в повышенном количестве в ответ на тканевую гипоксию и способен в течение нескольких минут ускорить синтез РНК в клетках — предстадиях эритроцитов.

Азотемическая анемия — это прежде всего следствие выпадения способности почек синтезировать эритропоэтин, но все же при длительной гипоксической стимуляции почки восстанавливаются в какой-то степени образование эритропоэтина. Для гипорегенераторной „анемии брайтиков“ с относительной ретикулопенией характерно сохранение реактивности лейкоцитарного ростка. Почечный эритропоэтин не определяется в крови после нефрэктомии у животных и человека и при сохранении жизни благодаря гемодиализу, но восстанавливается с трансплантацией органа. Анемия при ХПН может иметь компонент внутрисосудистого гемолиза со снижением сывороточного гаптоглобина при более тяжелом гемолизе.

При ХПН обычно сохраняется прессорная функция почек с повышенной гранулярностью клеток ЮГА даже в сморщенных почках, ренинемией и высокой артериальной гипертонией с чертами злокачественной в случаях пре- и терминальной уремии. В плазме при уремии, по-видимому, имеется недостаток нормального (почечного происхождения) ингибитора или избыток акцелератора реакции ренина на его субстрат. D. Black (1970) даже называют гипертонию „одним из самых важных ядов уремии“. Совершенно очевидно, что гипертония, хотя отчасти и носит компенсаторный характер, вызывает гипертрофию и дистрофию сердца, поражение глазного дна и артериолиты с фибриноидными изменениями, уремические (злокачественно-гипертонические) деструктивные поражения органов, например прободение ileum [Kincaid-Smith P., 1967, и др.]. В редких случаях высокая рениновая гипертония сохраняется и при гемодиализе с близкой к норме натриемией, волеемией и азотемией при фактически прекратившейся выделительной функции собственных почек больного (когда и диурез падает до 300—400 мл и ниже). Лишь после бинефрэктомии с исчезновением ренинемии нормализуется давление, а вслед за тем размеры сердца, ЭКГ и глазное дно.

При ХПН нарушаются все виды обмена и функция разных органов, главным образом по типу общей дистрофии, изменения электролитов, сосудистой и клеточной проницаемости и, следовательно, измененной активности многих ферментов, кининов и т. д. Так, нарушается обмен углеводов, глюкозы, чаще с понижением толерантности и повышением содержания в крови им-

мунореактивного инсулина. При инкубации в уремиической сыворотке срезов коры почек снижается синтез компонентов коэнзима А. Может наступить и спонтанная гипогликемия (уремическая) при сниженном печеночном гликогенолизе и неогликогении или более длительной циркуляции и активности инсулина. Этим объясняют уменьшение проявлений диабета с развитием „диабетической почки“, при которой описаны и случаи спонтанной (без введения лекарственного инсулина) гипогликемии. Нарушение обезвреживающей, барьерной функции печени ведет к повышению активности многих эндогенных и лекарственных гормонов и других активных веществ. В частности, при введении больным различных медикаментов в результате нарушений фармакодинамики увеличивается опасность интоксикации, чему способствует и измененная выделительная функция почек.

При ХПН снижается всасывание в кишечнике кальция (одна из причин гипокальциемии), некоторых аминокислот, повышается выделение в кишечнике креатинина, а также удаление с фекалиями калия (при клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин) независимо от содержания калия и натрия в пище, введения мочегонных и т. д.

Уремическая гипонатриемия вызывает, как обычно, повышенную альдостеронемию и альдостеронурию с артериальной гипертонией, тенденцией к сохранению натрия и непостоянным повышением коэффициента К/Na мочи.

В нарушении обмена веществ при ХПН может иметь значение и более прямое воздействие больных почек. Таково, возможно, избирательное повышение триглицеридемии (особенно при хроническом диализе).

Общая уремиическая дистрофия клинически выражается в гипотермии (особенно отчетливой нередко в последние дни перед смертью), снижающей потребность ткани в кислороде и одновременно повышающей захват (аффинитет) гемоглобином кислорода [Dill D., 1968], в снижении основного обмена, склонности к инфекциям, протекающим нередко без лихорадки латентно (как и при алиментарной дистрофии), к инфекции мочевых путей, в частности с обнаруживаемым на вскрытии пиелонефритом, в ослаблении нервно-психических, нервно-вегетативных реакций на стрессовые раздражения (*vita minima*).

При ХПН снижена и иммунная реактивность, о чем можно судить по клиническим и лабораторным признакам.

У больных ревматоидным артритом, системной волчанкой, ревматизмом с развитием поражения почек и особенно ХПН подавляются лихорадочная реакция, суставные проявления, кожная сыпь.

Wilson и соавт. (1965) у 68 больных, с ХПН, обследованных перед пересадкой почек, обнаружили лимфопению, снижение у 45 из них замедленной кожной гиперчувствительности к ряду антигенов, у 42 — немедленно типа кожной реакции, у 10 — продукции антител к *S. typhosa*, а у 11 больных — инволюцию вилочковой железы (при тимэктомии). В пробе Меда-

вара на тканевую совместимость лимфоциты больных уремией необычно часто давали отрицательную реакцию.

У большей части больных хронической уремией оказываются сниженными иммуноглобулины, особенно IgM, бласттрансформация лимфоцитов и свойства комплементарной системы [Scheurlen P. et al., 1969].

При экспериментальной уремии у кроликов запаздывало отторжение кожного трансплантата, у морских свинок подавлялись реакция пассивной кожной анафилаксии и феномен Артюса. У крыс ингибция иммунологического пневмонита снижалась при введении нефротоксической сыворотки. Легочную реакцию предупреждала предварительная инъекция элюата фракции фильтраата мочевых белков крысы сквозь колонку сефадекса G=200.

Наблюдаемые при ХПН изменения различных органов и систем пытаются связать с действием различных уремических токсинов. Помимо мочевины и метилгуанидина, в качестве уремических токсинов рассматриваются фенолы, полиамины, индолы, гуанидинсукциниловая и  $\beta$ -аминоизобутиловые кислоты, миоинозитол и другие субстанции, задерживающиеся в крови при уремии и способные при введении животным вызывать те или иные симптомы, напоминающие уремические.

Смягчение или исчезновение у больных под влиянием лечения гемодиализом диспепсического, геморрагического и других симптомов, кожного зуда и т. д. привело к заключению, что вещества, их вызывающие, имеют относительную молекулярную массу до 5000, поскольку более крупные субстанции не проходят через полупроницаемую мембрану. Однако отсутствие корреляции между уровнем в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты и других низкомолекулярных веществ и состоянием больных, а также регрессирование при перитонеальном диализе уремической полинейропатии, несмотря на более высокий уровень в крови больных азотистых шлаков, позволило предположить, что уремические токсины обладают более крупной молекулярной массой, чем, например, мочевина, и лучше выводятся через перитонеальную, чем через целлофановую мембрану.

В дальнейшем было показано, что клиренс витамина B<sub>12</sub> (мол. м. 1400) и инулина (мол. м. 5000) при перитонеальном диализе действительно в несколько раз выше, чем во время гемодиализа, а из сыворотки и мочи больных уремией были выделены пептиды с относительной молекулярной массой от 1000 до 3000, способные ингибировать трансэпителиальный транспорт натрия, утилизацию глюкозы тканями, фагоцитоз, образование бластов лимфоцитами и т. д. Эти данные позволили сформулировать гипотезу о «средних» молекулах как основных уремических токсинах [Babb A. et al., 1972], которая пользуется широким признанием.

В настоящее время разработаны аналитические методы выделения не только «средних» молекул, но их подфракций, обладающих различными токсическими свойствами; производятся специальные мембраны с повышенной проницаемостью для «средних» молекул, а с учетом их образования в организме, выделения с мочой и через гемодиализатор создаются номограммы для индивидуального гемодиализа (диализный индекс), разработаны новые виды терапии — гемофильтрация и гемосорбция способствующие быстрой элиминации этих молекул, в сочетании с гемодиализом успешно используемые для лечения больных с ХПН.

Продолжаются поиски и универсального уремического ток-сина, роль которого в последнее время все чаще приписывают паратгормону. С его избыточной продукцией связывают зуд, развитие анемии, неврологических расстройств, липидных сдвигов, импотенции, костных нарушений и т. д. [Massry Sh. et al., 1978].

Таким образом, патогенез ХПН не ограничивается задержкой азотистых шлаков, на чем обычно делают акцент, или, как представляют некоторые авторы, почечно-печеночной недостаточностью, поражением почек, сердца и мозговых сосудов (гипертония), а уремический яд как изолированное химическое вещество не выделен. Вероятно, уремия имеет индивидуально различный патогенез.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ УРЕМИИ

Метко и кратко охарактеризовал больных уремией А. И. Полунин (1853): „Лицо их вяло, мышцы слабы, чувства тупы”. Больные медлительны в движениях, ответах, неспособны сосредоточиться, апатичны, сонливы, они засыпают даже в аудитории при расспросах перед студентами, в то время как ночью их мучает бессонница.

Нарушены вкусовые ощущения и слух. Однако речь больной может воспринимать и в состоянии почти клинической смерти, казалось бы бессознательном состоянии (о чем не следует забывать врачу). Наблюдается большое ацидотическое дыхание, которое остается и в период комы. Внимание врача должно привлекать и то, что, как отмечал М. Хомяков (1884), „мучительный зуд кожи заставляет постоянно чесаться даже тех больных, которые лежат с потерей сознания”. „Кожа отличается особенной желтоватой бледностью, теряет свойственную здоровой коже сочность, делается сухой, вялой и дряблой” [Вейгельт В. Р., 1895]. Нездоровый цвет одутловатого лица зависит наряду с малокровием от задержки выделяемых в норме почкой пигментов и их лейкодериватов, переходящих на свету в пигмент. Склеры остаются совершенно неокрашенными, а содержание билирубина в сыворотке крови даже ниже нормы. Кожа становится сухой, подмышечные ямки лишены влажности даже при волнении больного. Именно к этому периоду приложимо классическое определение: „Брайтики не потеют”.

Исключительно редко на крыльях носа появляется „мочевинный иней” (givre d'urée) такого же ретенционного характера, как и окраска ухромомом.

Хорошо известны эмоциональная лабильность, возбуждение, неадекватное поведение вплоть до „брайтова безумия” (folie brillante).

Психические нарушения, уже рано отмечаемые клинически, так же как поведенческие условнорефлекторные нарушения, развивающиеся при экспериментальной уремии у обезьян *rhesus* параллельно креатинемии [Teschan P.,



1970], быстро нормализуются на диализе (гесп. после успешной пересадки почек).

Уремическое поражение периферических нервов возникает спонтанно при сугубо медленном развитии уремии, например при наследственном интерстициальном нефрите [Magintyler, 1913], как симметричная, сенсорная или сенсорно-моторная полиневропатия, тягостная из-за жгучих болей, преимущественно в стопах и голених, в дальнейшем сопровождающаяся мышечной слабостью и параличами.

„Полиневрит“ стал нередко встречаться у больных при хроническом гемодиализе, когда удается хорошо изучить доклинические его проявления по замедлению проводимости двигательных и чувствительных нервов [Preswick, Jegemy, 1964] параллельно повышению содержания в крови мочевины и креатинина.

Мышечная слабость (до степени паретической) может быть гипокалиемического генеза. Нередко возникают мышечные подергивания и даже большие судороги („истинное землетрясение“ по терминологии французских клиницистов) без потери сознания, которые обусловлены снижением уровня кальция, реже магния. Судороги могут усилиться или возникнуть впервые после приема гидрокарбоната натрия или на диализе.

Диспепсический и дистрофический синдромы — не менее яркие проявления терминальной уремии. Анорексия достигает степени отвращения к виду, запаху даже любимых ранее блюд (особенно мясных). Тошнота, рвота, сухость, неприятный вкус во рту, тяжесть, полнота под ложечкой после приема пищи, жажда делают трудновыполнимыми питание больных, обеспечение калорийности пищи во избежание аутофагии. Иногда лишь с утра удается накормить больного. Лучше переносится горячая пища или, наоборот, ледяная (мороженое, напиток). Быстрое исчезновение диспепсических жалоб при гемодиализе говорит о преобладании токсического фактора, а не гастрита, дуоденита и т. д.

Проявления хронической уремии близки алиментарной дистрофии: та же гипотермия, снижающая потребность в кислороде и одновременно повышающая сродство гемоглобина к нему [Dill D., 1968], нередко отсутствие лихорадки при инфекциях, затрудняющее их распознавание, в том числе инфекции мочевых путей, остеопороз. Падение уровня холестерина наряду с апатией больных при уремической, как и алиментарной, дистрофии способствует сохранению жизни при очень низком уровне обменных процессов, обеспечивая и минимум экскретируемых почками шлаков.

„Анемия брайтиков“ по типу гипопластической анемии без значительных морфологических отклонений эритроцитов [Тареев Е. М., 1929] — одно из самых постоянных и ранних проявлений ХПН, которую характеризует отсутствие эритропоэтина в крови. Анемия сочетается с токсическим (химическим) лейкоцитозом, достигающим 80 000 и даже 100 000 с обычным (как

при диабетической коме, асептических сосудистых катастрофах и др.) нейтрофильным сдвигом. Число пластинок и, главное, их агрегатность снижены. Это одна из важнейших причин уремической кровоточивости наряду с нарушением свертываемости из-за выделения тромбоцитарного фактора 3. Гуанидин-янтарная кислота повреждает органеллы тромбоцитов. Мочевина удлиняет время кровотечения (по Duke).

Носовые кровотечения — нередко ранний признак азотемии. Позднее развиваются кожные, кишечные геморрагии, геморрагически-язвенного характера уремические воспаления — дуодениты, паротиты. Нередки лекарственные геморрагические васкулиты.

Перикардит, как и многие проявления уремии, токсико-химический. Такой же химический генез имеет суставная уремия, или „вторичная подагра“. В синовиальной жидкости обнаруживают кристаллы уратов, вызывающие болезненное воспаление и при внутрисуставном введении здоровым лицам. Изредка наблюдаются и подагрические tophi [Addis Th., 1948] и тендовагиниты [Голубов Н. Ф., 1926]. Подагрические tophi находят более чем на  $\frac{1}{4}$  вскрытий при хронической уремии в мозговом веществе почек с многочисленными игольчатыми кристаллами уратов в некротическом центре узлов, реже — и внутри канальцев.

Поражение костей клинически проявляется болями, в тяжелых случаях нарушает ходьбу и другие движения и развивается при медленно прогрессирующей почечной недостаточности с уменьшением фильтрации (до 15 мл/мин и ниже) и отрицательным балансом кальция — гипокальциемией и гипокальцийурией. Как правило, повышаются фосфатемия, щелочная фосфатаза сыворотки и ацидоз.

Самое частое изменение скелета — деминерализация (декальцификация), направленная на нейтрализацию ацидоза. При биопсии находят необызвестленный остеоид с остеокластической гиперактивностью, что указывает на паратиреоидную гиперплазию, обычно обнаруживаемую на вскрытии. Иногда видны характерные изменения в виде osteitis fibrosa cystica.

В эксперименте на крысах хроническая уремия подавляет созревание костного коллагена и повышает распад зрелого коллагена [Hahn Th., Avioli L. 1970].

Высокая фосфатемия снижает всасывание кальция и благоприятствует метастатической кальцификации. Метастатическое обызвествление выражается в отложении солей кальция (микрорекристаллов фосфата кальция в виде, вероятно, гидроксиапатита) в артериях, роговой оболочке, конъюнктив, периартикулярно (узелковый, опухолеподобный кальциноз), в коже и подкожной клетчатке, внутренних органах (висцеральный кальциноз) [Parfitt A., 1969] и встречается чаще при гемодиализе.

Очень часто при ХПН наблюдается гипертонический сердечно-сосудистый синдром, который нередко носит характер злокачественной гипертензии. По Н. de Wardener, ХПН вызывает ги-

пертонию даже чаще, чем гипертония — почечную недостаточность.

Тяжелая гипертония приводит к обычным для нее ретинопатии, сердечным расстройствам, ритму галопа, астме, изменениям ЭКГ, апоплексии мозга, поражению сосудов почек и других областей — артериолитам, в том числе с фибриноидным некрозом, артериолосклерозу. Все же сердечная недостаточность при хронических ГН, поликистозе и других заболеваниях почек чаще отступает на второй план по сравнению со злокачественной гипертонией и не препятствует развитию почечной недостаточности.

## ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Значительные биохимические изменения крови, тканей, мочи при ХПН хорошо изучены в диагностическом и прогностическом аспектах; с клиническими проявлениями ее патогенетически более определенно связаны преимущественно водно-электролитные нарушения и почечный метаболический ацидоз.

**Креатининемия.** Степень задержки креатинина и определяемая по эндогенному креатинину в сопоставлении с креатининурией величина КФ — практически наиболее надежный количественный показатель деятельности почек в целом. КФ в норме составляет около 100 (80—120) мл/мин. Стойкое падение фильтрации до 40 мл/мин указывает на выраженную ХПН, до 15—10—5 мл/мин — на развитие терминальной уремии.

Удвоенное содержание креатинина в крови (норма до 0,088—0,105 ммоль/л, для мужчин—0,1 ммоль/л, для женщин—0,08 ммоль/л) соответствует снижению фильтрации на 50%. Гиперкреатининемия хорошо коррелирует с нефрогенной анемией, почечным плазмококом и т. д. Посмертное подтверждение диагноза уремии возможно при нахождении в крови трупа свыше 0,35 ммоль/л креатинина.

Суточное выделение креатинина — в общем величина постоянная для каждого человека и отражает в основном мышечную массу индивидуума („креатинин” и „креатин” происходят от греческого слова, означающего „мясо”), мало зависит от величины белкового пайка. Сырое мясо не содержит креатинина, хотя при кулинарной обработке он образуется в разных количествах. Содержание креатинина в крови у здоровых лиц не изменяется при колебаниях белка в пище от 0,5 до 2,5 мг на 1 кг массы тела, в то время как содержание мочевины повышается с 3,1 до 7,49 ммоль/л. В связи с этим неоднократно предлагалось проследивание суточной креатининурии для контроля полноты сбора суточной мочи.

В условиях приблизительно равномерной работы почек у больных с ХПН в течение 24 ч фильтрация за любой двухчасовой отрезок времени достоверно отражает деятельность почек (выпадает физиологическая ночная олигурия).

Креатининовую пробу следует ставить для получения сравнимых результатов после устранения таких снижающих фильтрацию факторов, как обезвоживание, ацидоз и пр. (точность результатов, возможно, снижает и лечение диуретиками и кортикостероидами, а также наличие застойной декомпенсации сердца [Civin W., Schöger J., 1969]. Критерием ХПН считают  $C_{Cr}$ , равный 20 мл/мин и ниже (как было сказано, в этих параметрах весьма надежно представляющий инстинтную величину клубочковой фильтрации). При несомненно большой диагностической и прогностической ценности содержания в крови креатинина токсичность его даже в максимальной для терминальной уремии концентрации (порядка 4,9—6,6 ммоль/л) не очевидна.

На задержке при ХПН в крови мочевины построено все учение об азотемии и о кровяных индексах как наиболее рациональной оценке деятельности самих почек. Французские клиницисты продолжают судить о падении деятельности почек преимущественно по мочеvine крови, хотя, например, при бедной белком диете (достаточной калорийности за счет жиров и углеводов) уровень мочевины может значительно снизиться уже через 7—10 дней, тогда как креатининемия, величина фильтрации, работы почек в целом не улучшаются.

Раздражающее действие оказывает образующийся из мочевины под влиянием ферментов бактерий аммиак в полости рта, в кишечнике, вызывающий аммиачный запах (так называемый уремический — foetor uraemicus); сама мочевина лишена запаха (под влиянием кишечных антибиотиков содержание мочевины в фекальном диализате становится близким к таковому в плазме, а количество аммиака падает).

Урикемия — постоянный и надежный признак далеко зашедшей ХПН, так же как повышенное содержание в крови фенолов и их дериватов кишечно-бактериального происхождения, легко определяемое ксантопротеиновой реакцией.

Для пре- и терминальной уремии характерна вынужденная полиурия (polyurie obligatoire) с постоянно низким осмотическим давлением и относительной плотностью мочи, не превышающими осмотическое давление (осмолярность) и относительную плотность плазмы, лишенной белка, т. е. изостенурия — равенство осмотического давления. Эти показатели мочи не повышаются при сухоядении, лихорадке; нарушается суточный ритм — выпадает физиологическая ночная олигурия за счет анатомического поражения канальцев, нарушенного обмена кальция, наличия ингибитора антидиуретического гормона. Канальцевая реабсорбция свободной воды при определении на сухоядении утрачивается. Способность к разведению может сохраняться. Позже нагрузка водой не изменяет диуреза (истинная изостенурия) или даже обнаруживается вазопрессинрезистентная гипостенурия с осмолярностью мочи ниже лишенной белка плазмы за счет прежде всего осмотического диуреза при скоплении мочевины в крови.

При далеко зашедшем развитии сморщенной почки относительная плотность может оставаться постоянно в границах 1,003—1,005.

Терминальная почечная недостаточность всегда связана с глубоким нарушением и клубочковой, и канальцевой функций. Большую роль в патогенезе терминальной уремии играет ацидоз, имеющий и клиническое выражение (так называемое большое дыхание).

Почки для сохранения физиологической реакции внутренней среды организма удаляют 40—60 ммоль водородных ионов, образующихся за сутки при обычной пище, и предупреждают тем снижение рН и бикарбонатов плазмы. При нарушенной функции задержка фосфатов, сульфатов, неидентифицируемых ионов водорода ведет к падению бикарбонатов без компенсаторного нарастания, а иногда даже с падением хлоридов плазмы. В известной степени задержкой ионов водорода обусловлена и уремическая остеопатия.

Соотношение рН мочи и  $\text{HCO}_3^-$  плазмы (в капиллярной крови по Аструпу) при нагрузке основаниями позволяет установить латентный почечный ацидоз, избегая сложного определения титруемой щелочности и аммония.

#### ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОЗ, ПРОГНОЗ

Течение ХПН может нарастать различными темпами, давать неожиданные ремиссии, а нередко также неожиданно под влиянием инфекции, травмы, обезвоживания (понос и т. д.) в несколько дней закончиться смертью. Еще R. Bright говорил о таких ремиссиях с возвращением больного к активной деятельности и терминальной олигурии, „свертывании” жизни, отеке легких, асфиктическом или коматозном статусе и зловещем уремическом перикардите. H. de Wardener (1967) подчеркивает, что при хроническом пиелонефрите сниженная функция почек может не меняться на протяжении 10—20 лет, а внезапно так ухудшается, что через несколько дней больной умирает.

В прогрессирующей ХПН целесообразно практически выделить две стадии: 1) с падением КФ примерно до 30 мл/мин с большими возможностями консервативного лечения (консервативная стадия); 2) с фильтрацией около 15 мл/мин, когда может обсуждаться вопрос о заместительной терапии — внепочечном очищении или пересадке почек (терминальная фаза).

Нарастание нарушения функции почек предлагают более подробно делить на следующие 6 степеней: а) нормальная фильтрация (креатинин крови в норме); б) фильтрация свыше 50% должной (креатинин крови до 0,21 ммоль/л); в) фильтрация в пределах 20—50% (креатинин крови 0,22—0,43 ммоль/л); г) фильтрация в пределах 10—20% (креатинин крови 0,44—0,695 ммоль/л); д) фильтрация меньше 10% (креатинин крови 0,7—1,05 ммоль/л); е) фильтрация меньше 5% (креатинин крови свыше 1,05 ммоль/л).

**Диагноз.** Нередко диагноз может быть поставлен уже на основании habitus больного, цвета лица (осмотр при дневном свете), анамнеза, а также медицинской документации, элементарного клинического обследования (шум трения перикарда). Лабораторные, инструментальные данные иногда необязательны, но, конечно, важны для выбора метода лечения, прогноза и обсервации больного.

Для суждения об основной болезни, приведшей к терминальной уремии, приходится учитывать ряд обстоятельств — преобладание по частоте заболеваний у лиц разного возраста, пола, семейный анамнез (кистозные почки, периодическая болезнь с амилоидозом, гипертоническая болезнь, подагра), диагноз основной болезни, осложняющейся поражением почек (бронхоэктазы, многолетний ревматоидный артрит, лимфогранулематоз при амилоидозе почек, диабет, затяжной эндокардит, коллагенозы). Перенесенная „острая токсикоинфекционная почка”, как правило, не ведет к ХПН. Однако диагноз такого частого заболевания, как пиелонефрит, особенно без урологической обструкции (камнями и др.), должен быть достаточно обоснованным. Кроме обычных клинических проявлений (лихорадочные атаки с болями, дизурией, наличие пиурии, бактериурии, связи с беременностью и т. д.), следует учитывать такие характерные особенности, как раннее преимущественное поражение канальцев с падением концентрационной функции почек, частоту гиперхлоремического ацидоза, больших потерь натрия (salt wastage), почечной остеодистрофии, а по мнению ряда авторов, более частый семейный характер болезни, частоту сочетания с семейной гипертонической болезнью [Bengtsson U. et al., 1968].

**Прогноз.** Прогноз зависит от возможности коренным образом изменить течение основного заболевания, конечно, при условии своевременного правильного его распознавания, степени, фазы развития ХПН, ее обратимости, от предупреждения и лечения серьезных осложнений, возможных у больного ХПН, от рационального применения лечебных мероприятий в любой фазе развития болезни.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ввиду большой сложности, ограниченной перспективности лечения ХПН, тем более терминальной уремии, особое значение приобретает активное лечение основных болезней, которые чаще ведут к ХПН, точное распознавание индивидуальной болезни. Важно, чтобы больной был взят под диспансерное наблюдение и чтобы ему проводилась систематическая плановая „вторичная” профилактика ХПН.

Методы такого профилактического лечения носят разносторонний характер — рациональная диета и общий режим, лечение артериальной гипертонии, инфекции почек и мочевых путей (пиелонефрит и др.), обструкции мочевых путей (камни, стено-

зы, опухоли и т. д.) и специфическое лечение при некоторых болезнях, например диабетической, подагрической почке, поликистозе и т. д.

Бессимптомная бактериурия без грубых урологических отклонений у детей и лиц молодого возраста не должна переоцениваться как причина терминальной почечной недостаточности [Steele R. et al., 1966; Schechter H. et al., 1971].

Важно правильное ведение больных как с медленно прогрессирующими формами (поликистоз, мочекаменная болезнь, хронические латентные гломерулонефриты), так и с быстрыми, даже скоротечными заболеваниями, такими, как злокачественный (экстракапиллярный) гломерулонефрит. При первых достаточно прежде всего наблюдения, при вторых (в частности, при злокачественном гломерулонефрите) необходима полная мобилизация современных методов лечения, включая гемодиализ и даже бинифрэктомия и трансплантацию почки.

В плане профилактики некоторым больным может быть назначено курортное бальнеоклиматическое лечение, санация инфекционных очагов.

При выявлении почечной недостаточности врач обязан всесторонне оценить диагноз, установить допустимые пределы рабочей нагрузки, режим отпуска, исключить курение, повседневный прием многих лекарств, регламентировать частоту обследований, наиболее индивидуально показательных. Больной должен находиться под постоянным наблюдением лечащего врача и консультанта. После соответствующей психологической подготовки следует привлечь самого больного и членов его семьи к контролю показателей: артериального давления, азотемии, диуреза в зависимости от лекарств, отдыха, метеорологических факторов, питания. При встрече с больным необходимо проводить психотерапию, подчеркивая достигнутое улучшение в течении болезни.

Гипотензивная терапия особенно показана при злокачественно-гипертоническом синдроме, довольно обычном в фазе ХПН. Снижение артериального давления является основным способом предупреждения серьезного поражения почечных артериол и тем самым прогрессирования почечной недостаточности. Сюда относятся ограничение натрия (поваренная соль, лекарственные натрийсодержащие препараты), мочегонные (салуретики), противодействующие канальцевой реабсорбции натрия, антагонисты альдостерона (альдактон), ренин-ангиотензина, противодействующие образованию активных катехоламинов (метилдопа), собственно депрессивные средства — гуанетидин и др.

В фазе компенсированной азотемии путем сочетанного депрессорного лечения, поддерживающего нормальное диастолическое давление, можно значительно задержать ее прогрессирование.

При одностороннем поражении почек с синдромом злокачест

венной гипертензии она нередко ликвидируется при удалении ишемической почки, однако далеко не всегда, особенно в поздних стадиях, когда в патологический процесс оказываются вовлеченными сосуды и другая, вначале здоровая, почка.

Урологическая обструкция и методы ее лечения подробно описываются в соответствующих разделах. В случаях острой анурии от внутривисочечной обструкции уратами несколько сеансов гемодиализа могут уменьшить гиперурикемию и отложения уратов в почках, как и в других органах.

Противоинфекционная терапия связана прежде всего с установлением инфекции мочевых путей: в терапевтической клинике в первую очередь с пиелонефритом, обструкцией камнями и далее со вторичной, осложняющей инфекцией (при повторной катетеризации мочевых путей, лечении стероидами, иммунодепрессантами, антибиотиками широкого спектра действия — кандидоз, аспергиллез и др.), переливанием крови и гемодиализом (вирусный гепатит), инфекцией шунта, нередкими инфекционными осложнениями у кахектичных, ослабленных больных (терминальная пневмония, вторичный пиелонефрит, стафилококковый сепсис, апостематозный нефрит).

Противоинфекционные средства должны быть хорошо подобраны (посев мочи, пунктата почки, антибиотикограмма; см. *Пиелонефрит*).

При лечении пиелонефрита, инфекции мочевых путей необходимо обеспечить достаточную концентрацию препарата бактерицидного или статического действия в межпочечной ткани почек, в труднодоступных для гемодинамики участках, например в обзвествленных туберкулезных очагах. В то же время следует избегать нефротоксических средств (вызывающих поражение почек и у здоровых лиц), выделяемых из организма преимущественно почками, задерживаемых при ХПН дольше нормального времени в крови и вследствие этого часто более токсичных. Ряд симптомов, особенно нервно-психических, возникает, по-видимому, из-за особой чувствительности при ХПН к некоторым лекарствам без всякой патологической их задержки.

Пенициллин остается наилучшим средством при большинстве кокковых инфекций. При инфекциях, вызываемых *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Haemophilus*, *Coliforme*, *Proteus*, *Salmonella*, предпочтение может быть отдано устойчивым к пенициллиназе полусинтетическим пеницилинам: метициллину, оксациллину, флоксациллину, ампициллину, карбенциллину.

Пенициллин противопоказан сенсibilизированным к нему больным (анамнез и т. д.). Редко — при сверхвысоких дозах и гиперкалиемии — возможны судорожные припадки как следствие прямого токсического действия пенициллина. Нейротоксические реакции описаны при почечной недостаточности и в результате применения динатрийкарбенциллина — пиопена [Kurtzman N. et al., 1970]. Запрещаются массивные дозы калиевой соли пенициллина, вводимые внутривенно, из-за опасности



гиперкалиемии. В индивидуальных случаях возможно сочетание со стрептомицином или сульфаниламидными препаратами. Выделение их, например клиренс сульфаметазина, при ХПН мало отличается от нормы. При анурии в организме накапливаются стрептомицин, канамицин, гентамицин, колистин и другие полимиксины, тетрациклины, в меньшей степени цефалоридин. Доксикарбин при анурии не задерживается дольше нормы.

В последнее время подчеркивается токсичность многих антибиотиков. Стрептомицин и тетрациклины вследствие задержки в крови и разнообразных осложнений, а также нитрофураны многими нефрологами запрещаются. Налидиксин относительно безопасен. При обычной дозировке его терапевтическая концентрация в моче достигается к 3-му дню.

Задержка лекарств (например, half life канамицина) довольно точно коррелирует со степенью креатининемии [Cutler R., Orme B., 1969].

Большие трудности представляет лечение туберкулеза почек из-за возможности большой задержки изониазида и большей токсичности стрептомицина. Впрочем, J. Hamburger (1966) считает возможным при почечной недостаточности назначать изониазид и ПАСК, сомневаясь в нефротоксичности стрептомицина и признавая нефротоксичными канамицин (ухудшающий клиренсы) и виомицин. В настоящее время разработаны схемы задержки у больных ХПН многих лекарств, которыми можно пользоваться для первоначальной ориентировки.

Как воздействие на основную причину болезни может рассматриваться отмена лекарств при лекарственной аллергии и индивидуальной непереносимости иного генеза, что нередко выражается главным образом в почечных синдромах.

В развитии диабетической почки, по-видимому, немаловажное значение могут иметь недооценка тяжести болезни и лечение без инсулина или недостаточными его дозами.

При подагрической почке средства, подавляющие образование уратов, и весь комплекс лечения могут задержать прогрессирование поражения почек.

Специфическая патогенетическая терапия, главным образом стероидами, иммунодепрессантами, десенсибилизирующими средствами в сочетании с обычными противовоспалительными (ацетилсалициловая кислота, бутадион, индометацин), находит широкое применение при системных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, коллагенозах, васкулитах, ретикулезах (лимфогранулематоз), особенно в ранних стадиях с целью, в частности, не допустить развития поражения почек; в стадии ХПН применение их редко обоснованно. Все же следует назвать хлорохин (выделение которого идет параллельно с клиренсом креатинина), хлорамфеникол (левомицетин) с присущим ему, как и хлорохину, бивалентным действием (подавляющим синтез белка и тем самым образование антител, помимо собственно противомикробного), бутадион (подавляю-

ший васкулиты и лимфогранулематоз, т. е. препарат также более широкого действия), индометацин (избирательно симптоматически подавляющий протеннурию), даже ацетилсалициловую кислоту (которой теперь обоснованно приписывают и «противозащитное» свойство). Добавление небольших доз стероидов (15—20 мг преднизолона) противодействует цитопении, осложняющей лечение основными иммунодепрессантами. Такое сочетание находят широкое применение. Имуран (азатиоприн) делает возможным преодоление барьера тканевой несовместимости, предупреждая реакции отторжения пересаженной почки и противодействуя им.

Обычная лекарственная терапия сводится к применению глюкозы, мочегонных препаратов, анаболических гормонов. Их рационально использовать в определенных условиях отдельными курсами, но они имеют свои противопоказания для некоторых больных.

Все мочегонные, помимо осмотических, действуют, повреждая в той или иной степени канальцевый эпителий, как это давно известно в отношении ртутных препаратов, но подтверждается и для новейших мочегонных средств. Так, фуросемид, этакриновая кислота блокируют гликолитическую энергию в мозговом веществе и тем самым реабсорбцию натрия.

Вливания глюкозы усиливают утилизацию глюкозы и концентрацию АТФ в коре почек.

Симптоматическая терапия направлена на устранение левожелудочковой недостаточности, часто вызываемой тяжелой гипертонией, когда необходим постельный режим, однако (особенно при астме) предпочтительнее положение в специальной кровати, кресле, а также прием диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота), морфина [de Wardener H., 1967]. При нередко наблюдаемой застойной декомпенсации сердца даются препараты наперстянки в половинной дозе. В этом случае при невысоком терапевтическом эффекте есть опасность передозировки (особенно при гипокалиемии).

Аминазин уменьшает одышку, предотвращает рвоту и при введении морфина, показанного при одышке; этот препарат рекомендуется и при возбуждении больных. Аминазин (хлорпромазин) и дипразин (прометазин) в дозе 50 мг в день не накапливаются в сыворотке при пониженной функции почек. Дифенин (дилантин) в дозе 0,3—0,6 г назначается при уремической энцефалопатии. Паральдегид в клизме или внутримышечно обеспечивает „комфортную сонливость”. Эффект барбитуратов грубее и они токсичнее. Известно, что барбитураты длительного действия, анальгетики, салицилаты, пиразолоновые препараты нефротоксичны. Даже кофеин может вызвать некроз канальцев. Особенно не рекомендуется сочетание ацетилсалициловой кислоты с фенацетином и кофеином [Prescott L., 1965].

Диета больных с ХПН, как при любом хроническом заболевании, должна быть по возможности физиологической, полно-

ценной, особенно у истощенных лиц (амилоидоз при туберкулезе) и в период роста. Пища должна быть вкусной, с допустимым количеством соли (нередко не столь малым при полиурии и отсутствии гипертензии), пряностей. Следует учитывать индивидуальный вкус больного к животному и растительному маслу, сметане, сладкому — меду, варенью, мороженому, гоголь-моголю, сладким фруктам, бедным белком и калием. Рекомендуемая калорийность до 8400—10 000 кДж (или обычно до 12 500 кДж) предотвращает распад собственного белка, чему несколько содействует назначение андрогенов и анаболических гормонов.

Ограничение белка до 40 г, или 0,5 г/кг [Merrill J., 1960] в первой „консервативной” стадии ХПН при падении фильтрации до 30 мл/мин осуществляется относительно просто, однако надо включать в рацион 30 г животного белка (яичный белок, творог, отварное мясо). Следовательно, на хлеб, картофель и другие овощи, каши, фрукты приходится только 10 г белка. При значительной протеинурии повышают содержание белка в пище соответственно этой потере (на каждые 6 г белка мочи одно яйцо). Такую диету, включающую 40 г биологически высокоценного белка (мясо, яйца, молоко), нетрудно обеспечить в любой больнице. Амбулаторным больным практически удается ограничить белок до 60 г.

Глюкоза в больших дозах в виде напитков (при хорошей переносимости) или внутривенно (500 мл 5% раствора + 10 единиц инсулина или инсулин внутримышечно), назначаемая на 20 дней при содержащей мало белка диете (0,4—0,6 г на 1 кг массы тела), снижает катаболизм, остаточный азот, креатинин сыворотки.

Резкое ограничение белка раньше действительно необходимого срока необоснованно. Следует обеспечить больным полноценное питание при лечении кортикостероидами, в более ранних стадиях развития процесса (в прошлом при этом назначали диету с содержанием только 40 г белка).

Важно обеспечить достаточно высокий диурез благодаря расширению питьевого режима, обеспечивающий более высокие нормативы очищения крови от мочевины.

Небезынтересно отметить, что некоторые современные авторы (как и ранее) не считают алкоголь противопоказанным и при сниженной почечной функции. Легкоусвояемый алкоголь за счет своей калорийности сохраняет белок, действует диуретически, тормозит образование антидиуретического гормона. Пивом как бедным натрием и богатым витаминами напитком недавно рекомендовали восполнять  $\frac{1}{3}$  калорийности в диете больных гипертензией. Ch. Waterhouse (1962) считает алкоголь относительно противопоказанным (как и любое мочегонное средство) лишь при обструкции нижних мочевых путей.

Большое внимание клиницистов-нефрологов и экспериментаторов привлекает диета больных терминальной уремией при уменьшении фильтрации до 15 мл/мин и ниже, содержащая око-

ло 20 г белка в сутки (т. е. 0,25—0,3 г на 1 кг массы тела), причем животного белка, полноценного в отношении незаменимых (эссенциальных) аминокислот (яйца, творог, мясо).

Резкое сокращение белка при азотемии давно рекомендовал Solon (1838), главным образом в расчете снизить кишечное самоотравление (с той же целью издавна широко применялись и слабительные). В последние годы предлагают на протяжении 4—6 нед применять безбелковую диету с введением из азотистых веществ только незаменимых аминокислот в сумме около 5 г при обязательной высокой калорийности пищи за счет жиров и углеводов (150—210 кДж/кг, т. е. не менее 10 500—12 500 кДж), обилии витаминов, чем предупреждается распад ткани и обеспечивается белковый баланс и использование аминокислот только на синтез белка, т. е. на пластические цели.

В кишечнике человека мочевины на 25—40% гидролизуются в аммоний содержащими уреазу бактериями с инкорпорацией азота в печени в неэссенциальные аминокислоты. Реутилизации азота мочевины при уремии способствуют, как показал С. Giordano (1963), богатый пул мочевины, бедность пищи белком и аминокислотами. Антибиотики с их свойством снижать синтез белка и подавлять деятельность кишечных бактерий, наоборот, задерживают этот процесс. С. Giordano и соавт. (1970) обращают внимание и на снижение при уремии содержания в плазме аминокислот: гистидина — одного из главных компонентов гемоглобина (почему целесообразно добавление гистидина к пище больных уремией) и тирозина — из-за нарушенного метаболизма фенилаланина (вследствие сниженной активности L-фенилаланин-гидроксидазы) с избыточным образованием фенилпирувата и фенилацетилглутамина (отсюда избыток соединений индола, важных в происхождении неврологической симптоматики уремии). С. Giordano и соавт. (1970) показали возможность инкорпорирования при уремии в белок в значительном количестве меченого молекулярного азота. S. Giovannetti (1970), также располагающий большим опытом лечения терминальной уремии безбелковой диетой, так комментирует происходящие при этом изменения. В первой фазе быстро снижается содержание мочевины в крови за счет утилизации избытка азота предшествовавшей, более богатой белком, диеты. Во второй фазе происходит медленное снижение урикемии, содержания метилгуанидина и, менее других, креатинина; уменьшаются вся масса белков тела и соответственно количество азотистых метаболитов. Безбелковая диета продолжается неделями, пока не будет достигнуто постоянное выделение с мочой 2—4 г мочевины в сутки. Тогда добавляют минимальное количество биологически высокоценного яичного белка — 12 г в сутки достаточное для поддержания азотистого равновесия у здоровых взрослых.

При достаточно высокой калорийности пищи и отсутствии признаков повышенного катаболизма выделение мочевины остается на прежнем низком уровне, так как весь белок идет

на синтез белка тканей, и белкового голодания не развивается. Адаптация к малобелковой диете и обоснование добавления индивидуальных аминокислот изучались и другими авторами. В. Swendseid (1970) указывает на снижение энзиматического распада аминокислот с предотвращением потенциальной интоксикации продуктами этого распада и на важность сбалансированности соотношения аминокислот в организме.

Так, у крыс избыток метионина в большей степени, чем его недостаток, дезорганизует плазменный и тканевый гомеостаз. В. Josephson и соавт. (1970) считают целесообразным большим терминальной уремией с фильтрацией ниже 7 мл/мин для обеспечения оптимального поступления 8 эссенциальных аминокислот вводить их в растворе внутривенно капельно в течение 2—3 нед по определенному рецепту (всего 2,2—2,63 г азота в день) и при этом не ограничивать белок пищи.

Трудность организации безбелковой диеты, как и малобелковой с содержанием только 20 г животного белка, состоит прежде всего именно в необходимости исключать продукты, содержащие растительный белок, обычный хлеб (его заменяют малоаппетитными суррогатами на базе чистого крахмала, пудингами из сахара, крахмала, маргарина и др.), картофель, каши и другие привычные продукты. Кроме того, для обеспечения калорийности следует потреблять большое количество сладкого и жиров — джема, меда, мороженого, сливочного и растительного масла и т. д. в чистом виде или в различных блюдах. Для улучшения вкусовых качеств С. Giordano добавлял ароматические вещества, фрукты и вино. При отвращении к такой пище ее вводят через зонд.

Должен сохраняться и правильный электролитно-водный гомеостаз, в частности в отношении калиемии и т. д. Например, фруктовые соки, фрукты, почти лишенные белка, должны дозироваться осторожно. Относительно много калия содержат бананы, томатный (богатый и натрием), апельсиновый грейпфрутовый, ананасный, виноградный соки и такие напитки, как чай, кофе, молоко [Salter F., 1970]. Даже яичный белок предлагали вводить лишь в виде порошка из гомогенизированных свежих (цельных) яиц, почти полностью лишенных путем диализа калия и натрия (в 100 г его содержится 8,4 г азота, 0,09 г калия и 0,28 ммоль натрия на 1 г азота). Для улучшения вкуса к порошку добавляют кальций-диглутамат. Должна поддерживаться достаточно высокая натриемия (волемия) для обеспечения наилучших условий фильтрации. По J. Hamburger (1966), умеренная азотемия также целесообразна, как повышающая диурез осмолярным действием мочевины. Добавление  $\text{CaCO}_3$  облегчает борьбу с метаболическим ацидозом и нарушением метаболизма кальция и фосфора.

Безбелковая или малобелковая диета особенно показана при тяжелой уремической диспепсии (тошнота, рвота, анорексия, икота) и выраженной неврологической симптоматике (слабость, зуд, изменения ЭЭГ), причем эти жалобы довольно быстро

устраняются, значительно снижается азотемия и повышается гемоглобин.

Помимо итальянских авторов (С. Giordano, S. Giovanetti), углубленно изучавших нарушения обмена при уремии в более широком физиологическом плане, немалым опытом применения малобелковой диеты (20—25 г) располагают английские, американские, французские, польские, советские авторы. Получены удовлетворительные результаты при этой диете у больных с фильтрацией около 10—5 мл/мин, а иногда даже ниже (3—4 мл/мин).

G. Berlyne и соавт. (1971) имеют опыт более чем 5-летнего лечения 300 больных хронической уремией с фильтрацией около 5 мл/мин. Клиническое улучшение наступало быстро при назначении белковой яично-молочной диеты с содержанием 20 г белка, 30 ммоль калия в день с включением диализированного молока; 1—2 ммоль калия на 200 мл молока на курс лечения [Berlyne G., Epstein N., 1971]. Лишь при фильтрации меньше 3 мл/мин обычно требовался диализ. По данным D. Snyder и J. Merrill (1960), при диете с содержанием 22 г белка у 10 из 14 больных с ХПН наступило улучшение желудочно-кишечных симптомов. В наблюдениях H. de Wardener при диете с содержанием белка 0,22 г/кг (мясо, яйца), 3000 кал и минимум 100 ммоль натрия, при нормальном артериальном давлении и фильтрации 3—6 мл/мин содержание мочевины крови у части больных падало до 16 ммоль/л и ниже. Однако более  $\frac{1}{5}$  больных не выносят подобных диет.

Как показал опыт нашей клиники в сотрудничестве с Институтом питания АМН СССР [Тареев Е. М. и др., 1972], диета с содержанием 20 г животного белка и использованием крахмала с более широким набором блюд давала вполне удовлетворительные результаты и тем более диета с 40 г полноценного белка — для менее тяжело больных. В то же время при исключительно картофельной диете, предложенной польскими учеными, содержащей 23,5 г белка и достаточное количество всех эссенциальных аминокислот („экзогенных”), кроме метионина, который добавляется в количестве 1,5 г рацемического вещества (допустимо при отсутствии гиперкалиемии), исчезали рвота и тошнота, улучшалось самочувствие больных, падала мочевины крови. Такова же диета с исключительно растительным (пшеничным) белком.

У здоровых лиц сохранялось азотистое равновесие (со снижением мочевины крови наполовину) при диете с 12 г азота почти исключительно растительного происхождения (90—95% пшеничной муки) на протяжении 50 дней [Bolouchi et al., 1968].

Необходимо, однако, подчеркнуть, что при малобелковой диете больной находится по существу на грани своеобразного физиологического эксперимента, особенно когда ему угрожают повышенный распад ткани — инфекция (активный пиелонефрит), лихорадка, выраженная гипертензия, другие стрессовые

влияния. Надежными показателями улучшения следует считать, помимо исчезновения уремии, интоксикации, увеличение массы тела, нарастание альбуминов сыворотки.

Однако длительность диетического успешного лечения чаще всего не превышает нескольких месяцев и не может идти в сравнение с длительностью улучшения при использовании искусственной почки. По мнению ряда клиницистов, строгая диета скорее облегчает наиболее субъективно тягостные ощущения больных (на чем делали акцент и итальянские авторы) на тот или другой срок, не предотвращая наступления терминального периода.

### АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В настоящее время основными методами лечения ТПН являются хронический (регулярный, поддерживающий) гемодиализ и трансплантация почки. Меньшее распространение получили перитонеальный диализ и сравнительно недавно созданные гемофильтрация и гемосорбция, место которых в интегральной системе помощи больным с ТПН еще окончательно не определено.

История метода хронического гемодиализа насчитывает немногим более 20 лет, хотя попытки лечения больных с терминальной уремией экстракорпоральным очищением крови принимались с 1949 г. (J. Meggill), т. е. вскоре после того, как „искусственная почка“ была использована для лечения больных с ОПН. Однако эти попытки были успешными только у лиц с обострениями хронических заболеваний почек, у которых после нескольких процедур гемодиализа можно было продолжить консервативную терапию. Основным препятствием для многократного применения „искусственной почки“ у больных с ХПН являлось отсутствие простого способа соединения больного с аппаратом. Проведение гемодиализов по системе вена — вена с 2—3-разовой в неделю катетеризацией сосудов, как это практиковалось у больных с острой недостаточностью, нуждающихся в ограниченном количестве процедур, неизбежно приводило к развитию осложнений (гематомы, флебиты, тромбозы) и после 6—10 сеансов дальнейшее лечение становилось практически невозможным.

В 1959 г. Т. O'Brien и соавт. впервые у больных с ОПН использовали поливиниловые канюли, которые вживлялись в лучевую артерию и антекубитальную вену и оставались там до конца лечения. Канюли нейлоновым соединителем были связаны с трехходовым краном, с помощью которого каждые 2 ч вводилась смесь гепарина с изотоническим раствором хлорида натрия. Использование постоянных канюль избавляло от хирургических манипуляций перед каждой процедурой. Год спустя W. Quinton и соавт. (1960) применили для этой цели тефлоно-

вые канюли и тефлоновый артериовенозный шунт. В дальнейшем некоторые части тефлонового шунта были заменены силистиковыми. Средняя продолжительность функционирования такого шунта составляла 10½ мес [Quinton W. et al., 1961]. Таким образом, была радикально решена проблема многократного соединения большого с аппаратом „искусственная почка“, что дало толчок к широкому распространению метода хронического гемодиализа.

Метод гемодиализа основан на диффузии из крови через полупроницаемую мембрану мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролитов и других веществ, задерживающихся в крови при уремии. Впервые удаление с помощью диализа из крови животных веществ, способных диффундировать через полупроницаемую мембрану, было произведено J. Abel и соавт. в 1913 г., а H. Nechles (1923) пытался поддерживать посредством гемодиализа жизнь бинифрэктомированных собак. Первый гемодиализ у больного с ОПН путем использования сконструированного гемодиализатора, названного „искусственная почка“, провели в 1943 г. W. Kolff и H. Berk.

В настоящее время известно много десятков моделей аппаратов „искусственная почка“, однако принцип, положенный в основу конструкции W. Kolff, практически не изменился.

**Отбор больных.** Примерно 60—70% больных с ТПН являются подходящими кандидатами для лечения гемодиализом. При отборе в первую очередь принимаются во внимание медицинские показания, однако немаловажное значение имеют такие критерии, как эмоциональная устойчивость больных, готовность сотрудничать с медицинским персоналом, способность к реабилитации.

Бесспорно не подходят для лечения больные со злокачественными новообразованиями и множественными метастазами, различными заболеваниями центральной нервной системы, сопровождающимися параличами, ахалазией, страдающие психическими расстройствами, слабоумием и др.

Вместе с тем многие критерии отбора, сформулированные в начале эры гемодиализа, утратили свое определяющее значение. Ранее считалось, что основными кандидатами на лечение гемодиализом являются лица не старше 45 лет с уравновешенной психикой, медленно прогрессирующим ухудшением функции почек, без тяжелой гипертонии и вызванных ею осложнений и, наконец, больные, у которых поражение почек не явилось следствием системного заболевания. Большинство из этих положений в настоящее время справедливо пересмотрено. По современным представлениям, возраст больных не является фактором, строго лимитирующим возможность лечения. Об этом свидетельствуют данные докладов Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ЕДТА).

Большинство европейских центров гемодиализа принимают на лечение больных без ограничения возраста и только в 20%



центров, как правило, не принимаются больные старше 65 лет. В целом в Европе возраст больных, находящихся на лечении гемодиализом, за 8 лет (с 1970 по 1977 г.) увеличился в среднем с 38 до 45 лет. Следует, однако, иметь в виду, что выживаемость при лечении гемодиализом больных старше 50 лет хуже, чем более молодых.

Проблема установки шунта или фистулы у детей вследствие малого калибра сосудов представляет определенные сложности. Дети, которым проводят гемодиализ, нередко отстают в физическом развитии, требуют специальных энергетических надбавок к диете, при этом они подвержены тем же осложнениям, включая нарушения липидного обмена, которые наблюдаются у взрослых. Тем не менее активное лечение детей с ГПН получает все большее распространение, свидетельством чего являются создание Европейской ассоциации гемодиализа и трансплантации у детей. В процессе лечения гемодиализом для полной реабилитации детей чрезвычайно важно создать условия, при которых они по возможности могли проявлять физическую активность. В ряде случаев для этого необходимо координировать усилия родителей, медицинского персонала, преподавателей. Определенное внимание должно быть уделено окружению в семье.

Тяжелая гипертония, осложненная сердечной недостаточностью, еще недавно рассматривалась в качестве одного из серьезных противопоказаний к лечению гемодиализом. Бесспорно, такое лечение лиц с устойчивым высоким артериальным давлением, достигающим нередко критических цифр во время процедуры, сложнее, а для реабилитации таких больных требуется больше усилий и времени. Однако строгий контроль за потреблением натрия, сочетанное применение различных гипотензивных препаратов и, при отсутствии эффекта, двусторонняя нефрэктомия или, что легче для больных, эмболизация почечных артерий, позволяют решать эту проблему.

В последнее время появились сообщения, что тяжелая, неконтролируемая гемодиализом гипертония уступает гемофильтрации или комбинированному применению гемодиализа и гемофильтрации [Bergström J., 1978; Herrath D. et al., 1978].

Не являются казуистикой случаи длительного гемодиализа у больных системной красной волчанкой, гранулематозом Вегенера, системной склеродермией, парапротеинозами, амилоидозом и др.

Если „соматические” критерии отбора больных в настоящее время не так строги, то психологической пригодности больных, как и прежде, уделяется повышенное внимание. В большинстве центров она рассматривается в качестве важнейшей предпосылки успешного лечения, а ее отсутствие служит основанием для исключения больных из числа возможных кандидатов. Больные, неспособные соблюдать диету и питьевой режим, заботиться о шунте и аккуратно принимать необходимые медикаменты, буду-

чи принятыми на лечение, как правило, не становятся „долгожителями”. Неудовлетворительны также результаты лечения больных, слишком ушедших в свое заболевание, не имеющих личных или общественных целей, малоинтересованных в реабилитации и возвращении в общество.

Весьма важен вопрос о сроках направления больных на лечение гемодиализом, который и в настоящее время продолжает оживленно дискутироваться в литературе.

В течении ХПН различают два периода: бедный симптомами период компенсации, когда, несмотря на резко сниженную функцию почек и относительно высокие цифры азотемии, больные нередко годами удовлетворительно себя чувствуют и сохраняют работоспособность, и терминальную уремию, характеризующуюся общей дистрофией, анемией, изменениями со стороны нервной системы, артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, диспепсическими явлениями, поражением легких.

Обычно переход первой фазы ХПН в терминальную уремию развивается постепенно, месяцами, иногда годами, но в ряде случаев под влиянием инфекции, нарушения диеты, психической травмы или физической перегрузки наступает резкая декомпенсация деятельности почек и жизнь больных в этот период зависит от своевременного перевода больных на гемодиализ. Как правило, этот момент совпадает с падением КФ ниже 5 мл/мин и суточного диуреза до 800 мл, повышением креатинина в сыворотке до 1,1—1,3 ммоль/л. Однако в каждом случае определяющими являются не отдельные биохимические показатели, а клиническая картина в целом. Например, симптомы начинающегося перикардита, нейропатии и энцефалопатии считаются абсолютным показанием к началу лечения.

Показаниями к более раннему гемодиализу могут быть также тяжелая гипертония и массивная протеинурия, при которой единственной альтернативой остается эмболизация почечных артерий на фоне лечения гемодиализом. Ранний гемодиализ показан детям, у которых симптомы уремии развиваются при относительно высокой КФ, а также потенциальным реципиентам почечного трансплантата до развития необратимых уремических осложнений [Wopomini V., 1979]. Необходимо также учитывать, что длительная и строгая малобелковая диета истощает белковые резервы организма, снижает иммунологическую защиту, затрудняет реабилитацию больных. Поэтому следует согласиться с мнением С. Hampers и Е. Schupak (1974), что как только больной с ХПН вследствие нарастающей азотемии становится неспособным продолжать профессиональную деятельность или выполнять работу по дому, наступает время для его перевода на лечение гемодиализом. Вопрос о том, подходит ли больной для гемодиализа или трансплантации почки, следует решать при уровне креатинина в сыворотке до 0,5—0,6 ммоль/л. В случае положительного решения и при повышении креатинина до 0,8—1,0 ммоль/л больному накладывают артериовенозную фистулу,

а при дальнейшем ухудшении функции почек начинают гемодиализ. По данным А. Colomb (1974), при таком подходе время начального пребывания больного в стационаре снижается в среднем с 56 до 2 $\frac{1}{2}$  дней.

Непосредственная подготовка больного к лечению гемодиализом начинается с установки артериовенозного шунта или артериовенозной фистулы. Техника имплантации шунта достаточно проста (поэтому мы опускаем ее описание), однако желательно, чтобы эту операцию, как и установку артериовенозной фистулы, производил хирург, владеющий навыками сосудистой хирургии. При установке шунта необходимо обращать внимание на соответствие диаметра канюли калибру сосуда: слишком широкая канюля вызывает травматизацию стенки сосуда и сокращает сроки функционирования шунта; если же диаметр сосуда (вены) превышает поперечные размеры канюли, возможно пристеночное образование тромбов с последующей эмболией легких. Узкая венозная канюля, замедляя кровоток, может способствовать тромбозу шунта. Установку шунта чаще всего производят на предплечье или голени. После операции показана иммобилизация конечности: руки на 4—7 дней, ноги на 10—14. Первый гемодиализ из-за опасности образования гематомы рекомендуется проводить лишь через несколько дней после операции. При необходимости проведения экстренного гемодиализа рекомендуется регионарная или дозированная гепаринизация. После операции до снятия швов назначаются антибиотики и в целях профилактики тромбоза гепарин или антикоагулянты непрямого действия (пелентан, фенилин и др.).

Больной с артериовенозным шунтом должен быть тщательно инструктирован о необходимости оберегать шунтированную конечность от травм, стремиться не пережимать шунт во время сна, избегать деятельности, связанной с большой нагрузкой оперированной конечности. В случае разъединения шунта больные должны уметь пережать его концы, для чего к повязке, фиксирующей шунт, крепятся специальные зажимы. Перевязки шунта с наложением смоченных спиртом салфеток, если нет специальных показаний, производят в дни гемодиализов; все манипуляции в целях предупреждения инфицирования осуществляют с максимальным соблюдением асептики.

В настоящее время гемодиализы большинству больных проводятся с использованием артериовенозной фистулы, имеющей ряд преимуществ по сравнению с шунтом, а установку его производят только при необходимости проведения экстренного гемодиализа, например при быстром нарастании симптомов уремии, развитии гипергидратации и гиперкалиемии, поскольку для формирования фистулы требует не менее 2—3 нед. Нередко больным, которым необходим экстренный гемодиализ, накладывают одновременно артериовенозный шунт и фистулу и в дальнейшем после стабилизации состояния больных и формирования фистулы шунт снимают.

Наиболее часто фистулу накладывают в нижней трети предплечья бок в бок между *a. radialis* и *v. sarphena*. Возможны и другие способы наложения анастомоза: конец в конец, конец артерии в бок вены, конец вены в бок артерии. Если установление фистулы на лучевой артерии невозможно, накладывают соустье между *a. ulnaris* и *v. basilica*. В случае необходимости фистула может быть наложена на предплечье проксимальнее или в локтевой ямке. Естественно, создание фистулы возможно и на сосудах нижних конечностей [Арипов У. А., 1973; Kult J. et al., 1973, и др.]. Если использование поверхностных венозных сосудов для наложения фистулы невозможно, артерию и вену соединяют посредством биологического или небιологического протеза.

Пунктирование протеза для подключения больного к аппарату „искусственная почка” производят немедленно после сшивания протеза с сосудами.

Период ввода больных в программу гемодиализа в зависимости от исходного состояния длится от нескольких дней до нескольких недель. В это время гемодиализы осуществляются ежедневно или через день, их продолжительность ограничивается 2—3 ч. Это делается для предупреждения *disequilibrium syndrom*. Первые гемодиализы проводят с ультрафильтрацией, чтобы достичь „сухого веса” больных, при котором дальнейшее уменьшение объема внеклеточной жидкости приводит к гипотензии. Достижение „сухого веса”, необходимое для контроля гипертонии и выработки рекомендаций по питьевому режиму, должно производиться постепенно, так как избыточная ультрафильтрация способна активировать ренин-ангиотензиновую систему и вместо снижения артериального давления привести к его подъему. В центрах, где соблюдается это условие, крайне редко встречаются больные с синдромом злокачественной гипертонии [Craswell F. et al., 1972]. Во время первых гемодиализов рекомендуется систематически контролировать в крови уровень мочевины, креатинина и основных электролитов.

По окончании адаптивного периода частота гемодиализов и их продолжительность изменяются. Процедуры проводят 2—3 раза в неделю; продолжительность их колеблется от 4 до 8 ч. Количество диализного времени в неделю в зависимости от площади используемого гемодиализатора, вида мембран и т. д. составляет от 12 до 18 ч.

Сокращается количество биохимических исследований. В нашем отделении гемодиализа у стабильно находящихся в удовлетворительном состоянии больных определение мочевины, креатинина, электролитов проводится 1 раз в месяц. После гемодиализа контролируется только содержание мочевины в крови. Если ее уровень превышает 6 ммоль/л, то сокращается интервал между процедурами или назначается дополнительный гемодиализ. Один раз в месяц в крови у больных исследуются активность аминотрансфераз,  $\text{Hb}_s$ -антиген и анти- $\text{Hb}_s$ -антите-

ла. У больных, получающих антикоагулянты непрямого действия, 1 раз в неделю определяется протромбиновый индекс.

Сокращение числа биохимических исследований уменьшает ятрогенные кровопотери, предупреждает усугубление анемии и сокращает потребность в гемотрансфузиях.

Раз в квартал, если нет специальных показаний, снимается ЭКГ, рентгеноденситометрическими методами контролируется плотность скелета, проверяется глазное дно.

До начала лечения или после первых гемодиализов производится рентгеновский снимок грудной клетки с тем, чтобы уловить изменения величины тени сердца в случае развития выпотного перикардита. В настоящее время для обнаружения жидкости в полости перикарда используется и эхокардиографическое исследование.

Существенным образом меняется диета больных. До начала лечения гемодиализом и во время адаптивного периода больные получают диету с низким содержанием белка (20—40 г в сутки). С улучшением состояния больных диета расширяется, приближаясь по своему составу и калорийности к диете здоровых лиц. По современным представлениям [Ginn H., 1969; Kopple J. et al., 1969], диета больных должна содержать 0,8—1 г белка на 1 кг массы тела с общей калорийностью не менее 2500 ккал. Из общего количества белка 75% должен составлять протеин животного происхождения, в котором содержатся все незаменимые аминокислоты. Только при соблюдении этого условия восполняются происходящие во время гемодиализа потери аминокислот через целлофановую мембрану и поддерживается положительный азотистый баланс.

Потребление калия не должно превышать 2500 мг в сутки, натрия 400—500 мг (1,4 г NaCl). Особенно строго ограничивать натрий следует у больных, страдающих гипертонией. У больных с олигоанурией суточное количество потребляемой жидкости ограничивается 600—800 мл. При этом условии прибавка массы тела в междиализный период не превышает 1,5—2 кг, что легко корригируется ультрафильтрацией во время гемодиализа.

Медикаментозное лечение больных с ТПН должно производиться с известной осторожностью, так как способность к выведению лекарств у них резко снижена и применяемые в обычных дозах препараты могут задерживаться в организме и оказывать токсическое действие. Оно усугубляется нарушением метаболизма лекарств при уремии, уменьшением связывания препаратов белками плазмы, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, структурными и функциональными изменениями в органах-мишенях.

С началом лечения гемодиализом потребность в приеме многих лекарств отпадает. У больных исчезает сердечная недостаточность, легче купируются инфекционные осложнения, снижается артериальное давление.

В случае необходимости назначения больным, находящимся

на гемодиализе, различных препаратов нужно учитывать не только время выведения этих лекарств из организма, но и их способность проникать во время гемодиализа через целлофановую мембрану. Наиболее полно удаляются во время гемодиализа препараты с небольшой молекулярной массой, органическим объемом распределения, минимальным аффинитетом к тканям и не связывающиеся с белками плазмы. В норме такие вещества элиминируются из организма почками, попадая в мочу главным образом посредством фильтрации в клубочках.

**Осложнения.** Поражение сердца при уремии зависит от гипертонии, нарушения электролитного и водного баланса, белковой недостаточности, анемии, ацидоза и т. д., а осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в первую очередь сердечная недостаточность, ишемия и инфаркт миокарда, перикардиты, по своему влиянию на процесс и исходы лечения хроническим гемодиализом занимают особое место, являясь в конечном итоге непосредственной причиной летальных исходов у  $1/3$ — $1/2$  больных с ТПН [Parsons F. et al., 1971].

Гипертония наблюдается у подавляющего большинства больных с ТПН, нуждающихся в лечении гемодиализом. В зависимости от действия лечения на величину артериального давления гипертонию принято делить на контролируемую, когда оно снижается при ограничении соли в диете, выведении натрия и избытка жидкости посредством ультрафильтрации во время процедуры гемодиализа, и неконтролируемую, по существу злокачественного течения, когда эти мероприятия, даже в сочетании с интенсивной гипотензивной терапией, не дают улучшения.

В основе повышения артериального давления у больных с ТПН при контролируемой гипертонии лежит задержка натрия и воды, что приводит к увеличению объема циркулирующей плазмы и внеклеточной жидкости, в то время как концентрация ренина в плазме обычно остается нормальной [Verniory A. et al., 1969]. У большинства больных с контролируемой гипертонией сердечный выброс увеличен, а общее периферическое сопротивление (ОПС) нормально или повышено незначительно. У этих больных 2—3-разовый гемодиализ с ультрафильтрацией 0,5—2 кг за процедуру, ограничением жидкости и соли в междиализный период приводит в течение первых 2 мес лечения к достижению «сухого веса» и к нормализации АД. При контролируемой гипертонии преобладает гиперкинетический синдром с высоким сердечным выбросом и нормальным ОПС, а у больных с неконтролируемой гипертонией повышение артериального давления обусловлено значительным увеличением ОПС. Важно, что выявленная закономерность сохраняется и во время гипертонических кризов. У больных с контролируемой гипертонией они происходят на фоне резкого возрастания сердечного выброса, а у больных с неконтролируемой гипертонией — за счет повышения ОПС. Это гемодинамическое различие обуславливает различную терапевтическую тактику: у больных с контролируе-

мой гипертонией рекомендуется применение блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, уменьшающих сердечный выброс (индерал, обзидан, аптин и др.), при неконтролируемой гипертонии гипотензивный эффект достигается путем введения ганглиоблокаторов, нитропруссид натрия и других препаратов, влияющих на сосудистый тонус.

Нечастым, но серьезным осложнением, возникающим у больных во время гемодиализа, являются аритмии. Это в первую очередь относится к лицам, получающим сердечные гликозиды. Несмотря на то что выведение различных лекарственных веществ, в том числе и сердечных гликозидов, у больных с хронической уремией резко замедленно, определенная толерантность к этим препаратам объясняется часто сопутствующей гиперкалиемией. Быстрое изменение во время гемодиализа ионных соотношений, в частности выведение калия, может привести к снижению толерантности и токсическим проявлениям. Так, Robb (1960) у 10 больных при динамическом контроле ЭКГ наблюдал во время гемодиализа появление тахикардии, желудочковой экстрасистолии, удлинение интервала  $P-Q$  и уширение комплекса  $QRS$ . Повышение уровня калия в сыровотке или снижение кальция приводило к устранению этих осложнений. J. Maher (1965) во время 53 из 1200 сеансов гемодиализа наблюдал различные эктопические аритмии и нарушение проводимости, причем в 4 случаях со смертельным исходом. Эти осложнения возникали у больных, получавших гликозиды, и были расценены автором как интоксикация на фоне уменьшения содержания калия во время гемодиализа. У 1 больного, по наблюдениям R. Abella (1967), во время сеанса гемодиализа возникали приступы мерцания и трепетания предсердий, которые удавалось купировать увеличением концентрации калия в диализате. Г. П. Кулаков и Т. З. Сейсембеков (1980) выявили нарушение проводимости и ритма почти у половины из 123 находившихся под их наблюдением больных с ТПН.

Перикардит при уремии описал в 1836 г. R. Bright. С этого времени и на протяжении более чем 100 лет уремический перикардит характеризовали как асептический воспалительный процесс со скудным серозно-фибринозным экссудатом и выпадением фибрина на листках перикарда. Развитие перикардита еще недавно считали неблагоприятным прогностическим признаком при уремии: продолжительность жизни большинства больных после появления симптомов перикардита не превышала 2—16 дней [Lowy A., Boyd L., 1960].

Использование для лечения больных с ТПН программного гемодиализа не только изменило прогностическое значение перикардита, но и в значительной степени повлияло на морфологию процесса, обусловив появление таких форм, как подострый и хронический констриктивный перикардит, а также тампонада сердца, которая исключительно редко встречается при естественном течении уремии.

Во время лечения гемодиализом перикардит развивается примерно у 14% больных. Часто его возникновение связано с каким-либо стрессом — оперативным вмешательством, инфекцией, неадекватным гемодиализом. Иногда перикардит представляет собой проявление основного заболевания — системной красной волчанки, инфаркта миокарда и др.

Клинически перикардит проявляется давящими болями за грудиной, иррадирующими в спину, плечевые и локтевые суставы, позвоночник и усиливающимися при глубоком дыхании и движении. В ряде случаев интенсивность болей настолько велика, что требует применения наркотиков. У большинства больных наблюдается лихорадка, которая, как и боли, предшествует появлению шума трения перикарда. По сравнению с быстро проходящим с началом гемодиализов уремическим перикардитом „диализный” перикардит, развивающийся в процессе лечения гемодиализом, склонен к затяжному течению, выраженному болевому синдрому, обладает способностью вызывать или усиливать сердечную недостаточность, приводить к нарушению ритма сердца. Самым серьезным осложнением диализного перикардита является развитие выпота в полость перикарда и тампонады.

Накопление жидкости в полости перикарда сопровождается исчезновением верхушечного толчка, глухостью сердечных тонов, снижением артериального давления, острой правожелудочковой недостаточностью, перестает прослушиваться шум трения перикарда. Рентгенологическими признаками выпота в полость перикарда служат увеличение поперечника сердца, исчезновение пульсации его контура, расширение верхней полой вены. На ЭКГ отмечается снижение вольтажа и зубца *T* в стандартных и грудных отведениях и переход его в отрицательный или двухфазный, на ФКГ исчезают характерные для шума трения перикарда не связанные с определенными циклами сердечной деятельности осцилляции.

Причиной геморрагического выпота в перикард С. Beaudry и соавт. (1966) считают нарушение процессов свертываемости крови, свойственное уремии, А. Alfrey и соавт. (1968) — экссудацию геморрагической жидкости через измененную воспалением сосудистую мембрану, однако большинство авторов связывают развитие геморрагического выпота и тампонады с гепаринизацией, а также с часто назначаемыми больным для предупреждения тромбоза шунта антикоагулянтами непрямого действия [Piehl W. et al., 1971, и др.].

Поскольку перикардит чаще всего служит проявлением уремии, всех больных с перикардитом переводят на интенсивный гемодиализ с увеличением диализного времени до 20—24 ч в неделю. Если перикардит развивается на фоне повторного тромбоза или инфекции артериовенозного шунта, прибегают к его перестановке. При других инфекционных осложнениях, как и при «шунтитах», а также на время нахождения катетера в полости



перикарда назначают массивную антибиотикотерапию. Для предупреждения выпота в перикард гемодиализы проводят с дозированной или регионарной гепаринизацией; спустя 4—6 ч после окончания гемодиализа при низкой свертываемости крови показано введение протамина. Возникающие во время перикардита осложнения лечат по общим принципам: при сердечной недостаточности назначают сердечные гликозиды, при аритмиях — индерал, обзидан, панангин (в отсутствие гиперкалиемии). У 1 больного с непрекращавшимся в течение 3 дней трепетанием предсердий нам пришлось прибегнуть к дефибрилляции.

В последнее время для лечения уремического перикардита широко используются преднизолон и нестероидные противовоспалительные препараты. По наблюдениям М. Paradimitriou и соавт. (1977), назначение преднизолона в дозе 0,5—1 мг на 1 кг массы тела в течение 10—14 дней с постепенным снижением ее уменьшает боли, снижает температуру, предупреждает развитие тампонады и необходимость проведения перикардоцентеза. Подобные результаты приводят и другие авторы.

Преднизолон, как и индоцид, способен уменьшать интенсивность болевого синдрома, снижать лихорадку, но далеко не всегда предупреждает переход фибринозного перикардита в выпотной.

Так мы наблюдали на фоне тромбоза шунта развитие выпотного перикардита и тампонады у 22-летней больной системной красной волчанкой, получавшей 30 мг преднизолона в связи с основным заболеванием.

Нередко перикардит у больных, находящихся на лечении гемодиализом, развивается на фоне различных инфекционных осложнений, при которых назначение стероидов нежелательно.

### Осложнения, связанные с артериовенозным шунтом и фистулой

Основные причины, уменьшающие сроки функционирования артериовенозного шунта, — тромбозы и инфицирование. Помимо механических факторов (перегрузка шунтированной конечности, случайное пережатие во время сна и т. д.), к тромбозу шунта приводят общие расстройства кровообращения, например выпотной перикардит с повышением венозного давления, гипотония в результате чрезмерной ультрафильтрации или на фоне лихорадки, кровотечения с последующей тенденцией к гиперкоагуляции и т. д. У больных уремией угнетена адгезивная функция тромбоцитов. С началом гемодиализа вследствие элиминации из крови ингибирующих субстанций выраженность дефекта уменьшается, что способствует тромбозу.

К местным причинам, способствующим тромбозу, относятся уменьшение кровотока вследствие атеросклеротической бляшки, холодового спазма, выявляемое с помощью рентгеноконтрастного исследования повреждение интимы сосуда, отсутствие соос-

ности сосуда и канюли, тромбоз глубоких вен, склеротические изменения стенок сосуда.

Лечение тромбозов не всегда успешно. Восстановить проходимость тромбированного шунта удается примерно в 70—80% случаев [Robinson P. et al., 1970], а по данным других авторов, еще реже. Применение тромболитических средств для восстановления проходимости шунта целесообразно лишь под контролем ангиографии. Показанием к применению препаратов этой группы служит закупорка клапанным тромбом (вентильный тромб) или наличие остаточного тромба, не поддающегося аспирации. Обычно применяют протеолитические ферменты — стрептокиназу, урокиназу, протеазы, стрептодорназу и др. G. Clunie и соавт. (1967) рекомендуют такую последовательность: размывать тромбы не более 3 ч и, если за этот период восстановить кровоток в шунте не удается, начинать фибринолитическую терапию. Сравнение способов общего (внутривенного) и местного (в шунт) введения стрептокиназы показало преимущество последнего [Redaelli P. et al., 1970]. Хирургическая ревизия канюли производится, когда повторное введение тромболитических препаратов не дает эффекта (быстро возникают повторные тромбозы, сохраняется малый кровоток и т. д.) или, если, по данным ангиографии, в сосуде имеются необратимые патологические изменения (бляшка, отсутствие соосности сосуда и канюли и т. д.), способствующие тромбообразованию. Для профилактики тромбозов, вызванных гиперкоагуляцией, применяют гепарин и антикоагулянты непрямого действия, назначая их под контролем протромбина, содержание которого поддерживается на уровне 55—65%. По данным A. Wing и соавт. (1967), применение антикоагулянтов непрямого действия в 4 раза снижает частоту тромбозов шунта.

Другим серьезным осложнением является парашунтовая инфекция (шунтит), нередко сопровождающаяся тромбозом. В 48—70% случаев шунтовая инфекция вызывается золотистым стафилококком, реже гемолитическим стрептококком, *Pseudomonas*, кишечной палочкой, грибами и другой микрофлорой. Частота инфицирования шунта варьирует от 2 до 26 случаев на 100 мес жизни больного; при этом у 4—33% пациентов наблюдаются септические осложнения [Kaslow R., Zellner S., 1972]. В 81% случаев инфицирование обусловлено собственной флорой больного, включая флору мочевых путей. При домашнем диализе, когда больного обслуживает узкий круг лиц, инфекционных осложнений меньше.

В значительном проценте случаев инфекция шунта поддается лечению. Местно применяют компрессы, антибиотики, шинирование, конечности придают возвышенное положение. Антибиотики внутрь назначают в максимальных дозировках на срок от 7—10 дней до нескольких месяцев. Если в течение 24—48 ч на фоне активной терапии признаки воспаления не уменьшаются, во избежание сепсиса показано удаление инфицированного шунта.

Установку нового шунта в связи с опасностью инфицирования лучше отложить на 1—3 дня. Возможен временный перевод больного на перитонеальный диализ. Показано также общеукрепляющее лечение: переливания крови, эритроцитной массы и др.

Профилактика инфицирования намного удлинняет продолжительность «жизни» шунта. Профилактические мероприятия включают уход за шунтом — туалет со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, спиртом или другим антисептиком не менее 2 раз в неделю с удалением всех корочек и наложением защитного крема, ношение стабилизаторов, препятствующих излишней подвижности шунта в подкожных карманах, ограничение числа лиц, контактирующих с больным, стерильное белье, строгий контроль за микрофлорой шунта, зева, мочевых путей, промежности, диализного оборудования со своевременным уточнением чувствительности микрофлоры к антибиотикам, что в случае инфицирования позволяет сразу назначить адекватное лечение.

В отличие от шунта фистула предоставляет больному большие возможности пользоваться конечностью, не носить защитную повязку, купаться и т. д. При этом вследствие значительно меньшей частоты тромбозов и инфекционных осложнений сокращаются сроки пребывания больного в стационаре, ускоряется реабилитация. По данным Р. Robinson и соавт. (1970), Р. Kinnaird и соавт. (1971) и др., количество тромбозов фистулы на 100 мес жизни больного в 2—30 раз, а инфекционных осложнений в 2—20 раз меньше, чем при использовании шунта.

Осложнения со стороны периферической и центральной нервной системы оказывают заметное влияние на результаты лечения больных с ТПН регулярным гемодиализом. Характерным проявлением изменений периферической нервной системы при уремии является полинейропатия. Уремическая полинейропатия — заболевание периферических нервов, симметрично поражающее преимущественно дистальные отделы нижних конечностей. Описанное еще в конце XIX столетия Charcot это осложнение уремии из-за ограниченного срока жизни больных более полувека почти не привлекало внимания клиницистов. Интерес к этой проблеме возродился лишь в 1961—1965 гг., когда появились первые сообщения о развитии полинейропатии у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [Hegstrom R. et al., 1961; Schupak E., Merrill J., 1965, и др.]. С этого времени уремическая полинейропатия стала предметом интенсивного изучения клиницистами, морфологами, электрофизиологами, экспериментаторами и представителями ряда других специальностей.

Самым ранним объективным признаком поражения периферической нервной системы является нарушение вибрационной чувствительности. На значение этого симптома для диагностики полинейропатии указывают F. Jennkens et al., (1971), V. Nielsen

(1972) и другие авторы. В двигательной сфере наиболее часто нарушаются ахилловы рефлексy, причем частота и тяжесть поражения нервов нижних конечностей во много раз выше, чем верхних. В периферических нервах характерными гистологическими находками являются диффузные очаги демиелинизации с вакуолизацией и фрагментацией миелиновых оболочек и скоплением в местах распада миелина гистиоцитов.

В поперечнополосатых мышцах наряду с явлениями пучковой атрофии, что подтверждает неврогенный характер мышечных нарушений, обнаруживаются выраженные дистрофические изменения мышечных волокон, пролиферация ядер сарколеммы. Вероятно, отчасти с этими изменениями связана мышечная слабость дистальных отделов конечностей, нередко выявляемая у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [Jsaacs H., 1969; McElroy A. et al., 1970, и др.].

Патогенез уремической полинейропатии остается в значительной степени невыясненным. Первоначально на основании сходства морфологической картины уремической полинейропатии и поражения периферической нервной системы при недостаточности витаминов группы В предполагалось, что лечение гемодиализом, во время которого закономерно происходит потеря водорастворимых витаминов, способствует возникновению или прогрессированию уремической полинейропатии [Asbury A. et al., 1963]. Однако в дальнейшем это предположение не подтвердилось, так как была продемонстрирована идентичность клинических и гистологических проявлений полинейропатии у больных уремией, находившихся на хроническом гемодиализе, и пациентов, получавших консервативную терапию [Tenckhoff H. et al., 1965].

В последнее время поражение периферических нервов связывают с задержкой в крови больных уремией различных токсических веществ.

В эксперименте поражение нервной системы наряду с другими симптомами уремии наблюдали S. Giovannetti и соавт. (1970), инъецируя собакам метилгуанидин — азотистый метаболит, концентрация которого в крови больных уремией повышена. R. Sterzel и соавт. (1971) показали, что сыворотка больных уремией содержит фактор, ингибирующий транскетолазы нервной ткани, влияющий на метаболизм миелина, причем скорость выведения этого ингибитора из сыворотки во время гемодиализа ниже, чем скорость элиминации продуктов азотистого обмена.

Доказанным нейротоксическим свойством обладает миоинозитол-соединение, входящее в состав фосфолипидов.

В эксперименте введение крысам миоинозитола вызывало у животных снижение скорости проведения возбуждения по нерву [Clements R. et al., 1973]. По данным Sh. Melmed и соавт. (1977), у здоровых концентрация миоинозитола в сыворотке равна в среднем 5,6 мкг/мл, а у больных с ХПН с клиренсом эндогенного креатинина от 38 до 3,8 мл/мин (28,6 мкг/мл). Во время процедуры гемодиализа концентрацию миоинозитола снижают в среднем на 48%, однако в междуализный период его уровень в крови повышается быстрее, чем содержание мочевины и креатинина. Только после успешной трансплантации почки концентрация миоинозитола в крови становится нормальной [Clements R. et al., 1979]. При уремии уровень миоинозитола повышен и в спинномозговой жидкости [Blumberg A. et al., 1978].

Считают, что развитие полинейропатии при уремии связано со «средними» молекулами. J. Funk-Brentano и соавт. (1976) показали, что концентрация «средних» молекул в крови больных с полинейропатией выше, чем у больных без полинейропатии. При использовании полиакрилонитриловых мембран с повышенным клиренсом «средних» молекул или гемосорбции наблюдают обратное развитие симптомов полинейропатии [Рябов С. И. и др., 1980].

Среди причин, ведущих к прогрессированию полинейропатии, помимо неадекватного гемодиализа, указывают на злокачественную гипертензию с ишемией нервов за счет спазма *vasa nervorum* [Popovtzer M. et al., 1969], вирусный гепатит [Davidson A. et al., 1972] и т. д.

Лечение полинейропатии у больных, находящихся на гемодиализе, должно проводиться путем увеличения диализного времени; у некоторых оно возможно только после устранения злокачественного гипертонического синдрома. Быстрое обратное развитие симптомов полинейропатии происходит после успешной трансплантации почки [Шумаков В. И., и др., 1974; Barnes A. et al., 1971; Bolton Ch. et al., 1976].

Среди осложнений со стороны центральной нервной системы в первую очередь следует упомянуть о синдроме «нарушенного равновесия» (*dysequilibrium syndrome*), который встречается у больных на начальных этапах лечения гемодиализом или при интенсивном гемодиализе с высокой ультрафильтрацией. Основными проявлениями синдрома, обычно развивающегося во время гемодиализа или вскоре после его окончания, служат преходящие тошнота, рвота, мышечные подергивания, в более тяжелых случаях — дезориентация, судороги, делирий.

Причиной развития синдрома считают быстрое снижение мочевины крови при сохраняющейся высокой концентрации ее в мозге и спинномозговой жидкости, что создает определенный осмотический градиент и переток жидкости из кровяного русла в мозг с развитием его отека [Kennedy A. et al., 1964].

Особое место среди различных форм поражения центральной нервной системы у больных, находящихся на гемодиализе, занимает так называемая диализная деменция.

В 1972 г. A. Alfrey у 5 больных, находившихся в среднем 48 мес на лечении программным гемодиализом, описал своеобразный синдром, характеризовавшийся прогрессирующей деменцией, нарушением речи, миоклоническими судорогами, изменениями ЭЭГ. Первыми проявлениями синдрома были речевые расстройства — замедление речи, трудности в назывании отдельных предметов, развивавшиеся во время гемодиализа и носившие первоначально интермиттирующий характер. Спустя 2—3 мес наряду с прогрессированием речевых расстройств, которые становились постоянными, развивались выраженный тремор конечностей, миоклонус, астериорексис, двигательная диспраксия. Отмечались нарушения памяти, способности к концентрированию внимания, в дальнейшем психозы, паранойя с галлюцинациями.

В дальнейшем сообщения о синдроме деменции у больных, находившихся на гемодиализе, были опубликованы в Велико-

британии, Франции, Нидерландах, Латинской Америке и других странах. По аналогии с диализной остеодистрофией и диализным гепатитом описанный синдром назвали диализной деменцией. Морфологически у больных с синдромом деменции не находят каких-либо специфических изменений в центральной нервной системе, хотя в некоторых случаях синдром развивается на фоне старых атеросклеротических очагов размягчения и дегенеративных изменений, характерных для уремии. Давление и состав спинномозговой жидкости у больных с деменцией обычно не изменены. При пневмоэнцефалографии, компьютерной томографии, ангио- и цистернографии и сканировании мозга характерных для описанного синдрома изменений не выявлено. На ЭЭГ у больных с деменцией обнаруживается нормальная или умеренно замедленная базальная активность, прерываемая во фронтальных зонах синхронными дельта-волнами и эпилептиформной активностью. Подобные изменения, отражающие расстройства функции кортикальных и ретикулокортикальных нейронов, обычно наблюдаются при различных токсических и метаболических нарушениях, в том числе у больных уремией без деменции.

Развитие синдрома связывали с интоксикацией оловом, гипогликемией, вымыванием из крови во время гемодиализа нейромедиаторов, дефицитом аспарагина и другими причинами. В настоящее время появляется все больше данных о том, что развитие деменции обусловлено накоплением в сером веществе головного мозга алюминия, источником которого является водопроводная вода или некоторые лекарственные препараты (гидроокись алюминия), назначаемые больным [Alfrey A. et al., 1976].

Лечение диализной деменции малоуспешно. Временное действие на судорожный синдром и речевые расстройства оказывают диазепам [Nadel A., Wilson P., 1978] и, по нашим наблюдениям, седуксен. На проявления синдрома не влияют интенсивный гемодиализ [Alfrey A. et al., 1972], гемоперфузия [Winchester J. et al., 1978], плазмаферез [Elliott H. et al., 1978]. J. Burks и соавт. (1974) произвели 2 больным с развернутой картиной деменции успешную пересадку почки, что, однако, не смогло затормозить прогрессирование процесса.

Поскольку лечебные мероприятия при синдроме деменции неэффективны, основное внимание в настоящее время уделяется профилактике этого осложнения. G. Verlyne и соавт. (1976) советуют избегать назначения больным, находящимся на гемодиализе, препаратов, содержащих алюминий, который всасывается в одинаковой степени как у больных уремией, так и у здоровых лиц [Baley R., 1972], а в качестве веществ, препятствующих всасыванию фосфатов, вместо гидроокиси алюминия использовать гидроокись магния. H. Elliott и соавт. (1978) рекомендуют предварительно умягчать водопроводную воду, используемую для приготовления диализирующего раствора, пропуская ее через деминерализатор, сорбирующий алюминий. I. Parkinson и

соавт. (1978) предложили поэтапную очистку воды, включающую использование умягчителя и системы обратного осмоса, в результате чего содержание алюминия снижается с 900—1200 до 5 мкг/л. На основании большого собственного опыта авторы считают, что для предупреждения развития деменции содержание алюминия в диализирующем растворе не должно превышать 20 мкг/л.

Вирусный гепатит остается серьезной проблемой для многих центров хронического гемодиализа. По данным ЕДТА, заболеваемость вирусным гепатитом среди больных с ТПН, получающих лечение гемодиализом в условиях больничного центра, стабильно составляет около 8—9% и среди персонала отделений 3%, а летальность — соответственно 2 и 1%.

Теоретически любой вирус с длительным периодом виремии может длительно персистировать в отделениях гемодиализа, однако на практике таким вирусом чаще является вирус гепатита В, ассоциированный с австралийским (HB<sub>s</sub>) антигеном.

Основными путями занесения вируса гепатита В в отделения гемодиализа являются: 1) переливание больным инфицированной крови или ее продуктов; 2) лечение больных, являющихся носителями вируса гепатита (resp. HB<sub>s</sub>-антигена) или больных с ТПН в инкубационном периоде гепатита; 3) заражение больных вне отделения гемодиализа, например в стационаре, парентерально, при различных манипуляциях или непарентерально дома и на работе; 4) трансплантация почки от живого донора — носителя HB<sub>s</sub>-антигена или от потенциального донора трупной почки, которому уже в агональном периоде переливалась инфицированная кровь; 5) парентеральное или непарентеральное заражение больных от персонала — постоянного или транзитного носителя вируса (HB<sub>s</sub>-антигена).

В отделениях гемодиализа происходит перекрестное заражение гепатитом больных с ТПН.

Инфицированность вирусом и заболеваемость гепатитом В персонала отделений гемодиализа выше, чем у медицинских работников других медицинских профессий. HB<sub>s</sub>-антиген или специфические антитела обнаруживаются у 14,4% зубных врачей, 3,4—16% работников хирургических отделений и хирургов [Богданович Е. Г. и др., 1976; Smith J. et al., 1976] и в среднем у 7,4% работников лабораторий [Lo Grippo G., 1973]. В то же время среди персонала отделений гемодиализа инфицированность достигает 41% и сопоставима только с инфицированностью лиц, занимающихся обработкой крови [Taylor J. et al., 1974]. Инфицированность пропорциональна сроку работы в отделении: у работающих 1 год составляет 19%, 2 года — 67%, 3 года — 73% [Chaudhary R., Perry E., 1975] и зависит от тщательности соблюдения правил личной гигиены: HB<sub>s</sub>-антиген или антитела к нему обнаруживаются в 57% случаев у персонала, не пользующегося при работе резиновыми перчатками, и вдвое реже у тех, кто не пренебрегает этим правилом [Pattinson C., 1973].

Заражение персонала чаще всего (в 60% случаев) происходит при случайном уколе загрязненными кровью больных иглами или другими инструментами либо при попадании крови больных на поврежденные кожные покровы, например у техников, занятых отмыванием, сборкой и стерилизацией гемодиализаторов, у которых нередки экзема и «формалиновые» дерматиты. Риск заболеть гепатитом особенно высок для медицинских сестер, имеющих непосредственный контакт с больными; несколько реже заболевают врачи, техники и др. [Snydman D. et al., 1975]. Заражение персонала возможно и аэрозольным путем, а также при непосредственном попадании инфицированной крови на конъюнктиву глаз и слизистую оболочку полости рта [Kabothe U. et al., 1971]. Сотрудники лабораторий, помимо парентерального пути, могут заражаться при аспирации инфицированной крови, при работе с плевральной, синовиальной или асцитической жидкостью.

Повышенная опасность заражения существует для биохимиков, гематологов и лиц, занимающихся обработкой биопсийного материала [Grist N., 1976].

Риск заражения сохраняется и для лиц, непосредственно не контактирующих с больными, но работающих территориально близко от отделения гемодиализа. Определенному риску подвергается также персонал других клиник, куда могут попадать больные с ТПН — носители НВ<sub>s</sub>-антигена. Известны случаи заболевания гепатитом врачей бригады скорой помощи.

Тяжесть и клиническая картина гепатита среди больных отделений хронического гемодиализа различна: от легких безжелтушных форм, иногда бессимптомных, до крайне тяжелых, с исходом в острую дистрофию печени. Характерными симптомами заболевания считаются мышечная слабость, сонливость, депрессия, диспепсический синдром, зуд, желтуха. Увеличение печени наблюдается примерно у половины больных. В ряде случаев первыми симптомами являются желудочно-кишечные кровотечения.

Наши данные показывают, что продромальный период прослеживается у половины больных с ТПН и гепатитом, характеризуясь усугублением слабости, кожного зуда, ухудшением аппетита. У остальных больных симптоматика продромального периода отсутствует или выражена настолько нечетко, что ее трудно отличить от симптомов уремии, постоянно в большей или меньшей степени имеющих у больных, находящихся на гемодиализе. Продолжительность продромального периода колебалась от 5 до 32 дней. Период разгара заболевания длится от 3 до 40 нед и сопровождается выраженным диспепсическим синдромом, усилением кровоточивости, слабости.

В целом для больных с ТПН характерны субклинические и легкие формы заболевания.

Диагноз гепатита подтверждается обнаружением повышенной активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (в отсутствие остеодистрофии), обнаружением в крови поверхностного или ядерных антигенов вируса гепатита. В плане дифферен-



циального диагноза необходимо учитывать возможность инфекционного мононуклеоза с поражением печени, инклюзионной цитомегалии, токсического повреждения печени.

Медикаментозное лечение гепатита у больных, находящихся на гемодиализе, проводится по общим правилам. В тяжелых случаях показаны стероидные гормоны, в период выраженной желтухи и нарастания азотемии рекомендуется более частое проведение гемодиализов. При малейшем подозрении на гепатит больных необходимо изолировать. В течение всего периода заболевания, а также 2 мес после нормализации уровня билирубина и трансаминаз заболевшему должны быть выделены отдельные диализатор, шприцы и т. д., которые должны подвергаться особенно тщательной стерилизации.

Основные мероприятия по профилактике этого заболевания в отделениях гемодиализа должны быть направлены на предупреждение заноса вируса в отделения, а также перекрестной инфекции и удаление больных вирусным гепатитом В и носителей НВ<sub>s</sub>-антигена из отделений. Меры по предупреждению заноса вируса гепатита В в отделения гемодиализа должны включать проверку всей переливаемой большой крови и ее продуктов на НВ<sub>s</sub>-антиген, отбор больных с исключением лиц, страдающих гепатитом, и носителей НВ<sub>s</sub>-антигена, своевременное выявление носительства у персонала и перевод носителей на другую работу.

Меры по предупреждению перекрестной инфекции предусматривают систематический серологический контроль за больными и персоналом для своевременного выявления лиц, страдающих гепатитом, и носителей и их изоляцию, использование одноразового оборудования, тщательную дезинфекцию помещений и всех предметов, с которыми соприкасался больной, и т. д. Изоляция больных с гепатитом предусматривает использование для их лечения отдельных помещений со своим персоналом.

В последние годы для профилактики вирусного гепатита В среди больных и персонала отделений гемодиализа все шире применяют иммунологические методы.

Для иммунопрофилактики используют или иммунный глобулин с высоким титром НВ<sub>s</sub>-антигена или, что представляется более перспективным, вакцину, приготовленную из инактивированного формалином и нагреванием вируса. Первые опыты по применению вакцины дали обнадеживающие результаты [Maupas P. et al., 1976].

Основными причинами смерти больных, находящихся на гемодиализе, являются сердечно-сосудистые осложнения и инфекция, составляющая у таких больных в госпитале в среднем 13,9%. Сердечно-сосудистые осложнения включают инфаркт миокарда, гиперкалиемию с остановкой сердца, геморрагический перикардит, сердечную недостаточность и цереброваскулярные нарушения. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений составляет в среднем 60—65% в зависимости от возраста больных и сроков лечения гемодиализом. В то же время в пер-

вые 3 мес терапии сердечная недостаточность и септицемия остаются важнейшими причинами смертельных исходов независимо от возраста больных.

Выживаемость больных с ТПН в возрасте от 45 до 54 лет, лечившихся гемодиализом и с помощью трансплантации почки, составляет за последние 5 лет 50% и сравнима с выживаемостью мужчин с инфарктом миокарда и женщин со злокачественными новообразованиями молочных желез, но в 2½ раза выше, чем выживаемость больных с опухолью легких.

Выживаемость больных, находящихся на гемодиализе, зависит от их возраста и вида гемодиализной терапии. Так, у больных в возрасте от 15 до 34 лет, получающих лечение в условиях госпиталя, 10-летняя выживаемость составляет 56,8%, у лиц среднего возраста (45—54 года) — 27,9%. У больных, находящихся на домашнем гемодиализе, выживаемость соответствующих возрастных групп равна 70 и 42%.

Реабилитация больных, которым проводится лечение гемодиализом, подразделяется на трудовую, когда пациенты возвращаются к работе по профессии, и медицинскую, когда больные, будучи по состоянию здоровья полностью или частично трудоспособными, не работают вследствие других причин (пенсионеры, инвалиды и пр.). В условиях острой нехватки диализных мест возможности трудовой реабилитации рассматриваются в качестве важнейшего критерия при отборе больных для лечения гемодиализом. При своевременно начатом гемодиализе и отсутствии осложнений уже через несколько недель после начала лечения больные могут вернуться к прежней работе, естественно, если она не связана с тяжелой физической нагрузкой.

По Ch. Blagg (1978), в США 93% больных возвращаются к работе по профессии в первые 3 мес после начала лечения гемодиализом в противоположность 61% после пересадки почки. В Европе 2/3 мужчин, получавших лечение гемодиализом в госпитале, трудоспособны. Среди больных, находящихся на домашнем гемодиализе, процент трудовой реабилитации еще выше.

Показания к трансплантации почки такие же, как к хроническому гемодиализу, однако некоторым категориям больных предпочтительнее производить трансплантацию. Это больные, проживающие далеко от центра гемодиализа, страдающие тяжелыми остеопатиями, лица, которые плохо переносят ограничения диеты, и, наконец, дети, у которых лечение с помощью гемодиализа может вызвать задержку роста и развития. Абсолютными показаниями к трансплантации почки являются прогрессирующий, несмотря на адекватный гемодиализ, полиневрит и отсутствие места для канюли вследствие повторных перестановок шунта. Успешная трансплантация почки во всех случаях приводит к более полноценной реабилитации больных, чем гемодиализ.

К другим методам лечения больных с ТПН в настоящее время наряду с гемодиализом и трансплантацией почки относится перитонеальный диализ. Поверхность брюшины у человека примерно равна поверхности тела [Goggin M., 1971], а мезотелиальные клетки, выстилающие брюшную полость, спо-

способны при наличии концентрационного градиента выполнять роль полупроницаемой мембраны, пропуская различные вещества, содержащиеся в крови и жидкостях организма. Так, у больных с уремией асцитическая жидкость полностью повторяет состав плазмы крови, за исключением белка. На этом принципе основан метод перитонеального диализа, когда специально приготовленный диализирующий раствор, близкий по электролитному составу к плазме крови, но превосходящий ее по осмолярности, оставляют в брюшной полости на определенное время, достаточное для его эквilibрации с плазмой по мочеvine, креатинину и другим продуктам метаболизма, и затем удаляют.

Впервые перитонеальный диализ больному с обструкцией мочеточников вследствие опухоли мочевого пузыря был проведен G. Ganter в 1923 г. В начале 50-х годов перитонеальный диализ стал широко использоваться при ОПН, а с 1968 г., после того как Н. Tenckhoff и Н. Schechter предложили специальный катетер, длительно остающийся в брюшной полости, и для лечения ТПН.

При перитонеальном диализе оптимальной признается смена 2 л диализирующего раствора в брюшной полости каждые полчаса, что обеспечивает клиренс мочевины порядка 20—30 мл/мин и креатинина 15—20 мл/мин. Поскольку это в 4—6 раз меньше, чем при гемодиализе, количество диализного времени при перитонеальном диализе увеличивается до 36—42 ч в неделю.

Проведение перитонеального диализа у больных с ТПН показано во время периода формирования артериовенозной фистулы и восстановления функции почечного трансплантата; при невозможности обеспечить постоянный доступ к сосудистой системе больного; детям, у которых вследствие небольшого калибра сосудов нельзя установить артериовенозный шунт или создать фистулу, и больным старше 60 лет с неустойчивой гемодинамикой; лицам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетической нефропатией, системными заболеваниями, больным с выраженным геморрагическим синдромом.

К проведению перитонеального диализа нет абсолютных противопоказаний. Относительными противопоказаниями являются инфекция подкожной клетчатки передней брюшной стенки, спаечный процесс в брюшной полости, неспособность больных соблюдать диету с высоким содержанием белка, применение которой диктуется значительными потерями альбумина с диализирующим раствором, достигающим 70 г в неделю, а при развитии перитонита увеличивающимися еще в несколько раз.

Важнейшими осложнениями у больных, находящихся на перитонеальном диализе, являются перитонит, бактериальный, главным образом стафилококковый, грибковый или химический, часто рецидивирующий и уменьшающий клиренс перитонеальной мембраны с необходимостью перевода больного на гемодиализ, функциональная обструкция катетера и, наконец, гиперо-

смолярный синдром, развивающийся при высоком содержании глюкозы в диализирующем растворе, связанный с более быстрым удалением из организма воды, чем солей, что сопровождается гипернатриемией, гипергликемией, жаждой, иногда судорогами. Большинство этих осложнений курабельны и не требуют прекращения лечения перитонеальным диализом.

В последнее время все большую популярность приобретает постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), начало которому положили R. Porovich и соавт. (1976). В отличие от интермиттирующего перитонеального диализа (ИПД), проводимого обычно дважды в неделю по 18—20 ч со сменой 2 л диализирующего раствора каждые полчаса, при ПАПД обмен 2 л диализирующего раствора в брюшной полости происходит 4 раза в день с 3½—4-часовым интервалом и ночью с 8-часовым интервалом и ночью с 8-часовым интервалом, однако диализ проводится ежедневно. Это позволяет не только исключить такие проявления дисэквилибрации, как головная боль, судороги, гипотензия, но и лучше изучить состояние различных сторон метаболизма вне значительных колебаний уровня азотистых шлаков в крови больных. Вследствие более редкой смены диализирующего раствора в брюшной полости перитонеальный клиренс мочевины при ПАПД невысок, но, поскольку диализ проводится постоянно, суммарный (недельный) клиренс мочевины оказывается больше, чем при ИПД. Еще более существенно различие в клиренсе «средних» молекул (инулина), который при ПАПД в 5 раз выше, чем при ИПД, и в 10 раз выше, чем при гемодиализе [Nolph K. et al., 1978].

Существенными недостатками ПАПД вначале были высокая частота перитонита, обусловленная 5-разовой в сутки разгерметизацией постоянного катетера для смены порций диализирующего раствора, и неудобства, связанные с использованием стеклянных емкостей с диализирующим раствором. В 1978 г. D. Geopoulos и соавт. усовершенствовали технику ПАПД, заменив стеклянные емкости разовыми пластиковыми, соединяющимися с постоянным катетером через специальный переходник. После этого усовершенствования частота перитонита стала сравнима с частотой этого осложнения при ИПД.

При переводе с ИПД на ПАПД у больных обычно повышается гематокрит, снижаются систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень мочевины и креатинина в крови, улучшается аппетит [Porovich R. et al., 1978]. Стоимость лечения ПАПД примерно в 3 раза ниже стоимости ИПД. Однако смена диализирующего раствора в брюшной полости занимает примерно 18 ч в неделю, что достаточно обременительно для больных. В сутки с диализирующим раствором больные получают 200—250 г глюкозы, которая увеличивает продукцию ГГЛ, что способствует развитию атеросклероза. На фоне хорошего самочувствия больные пропускают смены диализирующего раствора, что не дает непосредственного отрицательного эффекта,

но отдаленные последствия этого еще не известны. Наконец, более частые, чем при ИПД, случаи перитонита, требующие госпитализации больных, удорожают ПАПД, приближая его стоимость к стоимости гемодиализа [Rubin J. et al., 1980].

### Гемофилтрация

В основе гемодиализа, как уже упоминалось, лежат процессы диффузии различных веществ через полупроницаемую мембрану, причем если клиренс мочевины, креатинина, мочевой кислоты (мол. м. соответственно 60, 113 и 168 дальтон) колеблется от 60 до 140 мл/мин, то очищение крови от молекул большого размера (мол. м. 1500—5000 дальтон) составляет всего 2—5 мл/мин. В то же время человеческая почка с одинаковой эффективностью очищает кровь как от креатинина, так и от инулина (мол. м. 5200 дальтон).

Создание синтетических полиакринитриловых мембран с высокой проницаемостью (в 20—40 раз выше, чем у купрофана) позволило смоделировать фильтрационную функцию почки и использовать метод, названный гемофилтрацией, для лечения больных с ТПН. Понятием «гемофилтрация» обозначают процесс ультрафилтрации жидкой части крови под влиянием гидростатического давления через полупроницаемую мембрану с полным или частичным возмещением ультрафилтратом раствора Рингера.

Для ультрафилтрации обычно используются высокогерметичные гемодиализаторы со специальными мембранами, обладающими повышенной проницаемостью, трансмембранный потенциал достигает во время процедуры 500 мм рт. ст.; скорость образования ультрафилтратом колеблется от 70 до 80 мл/мин; за 4—5 ч гемофилтрации выводится и замещается 18—20 л жидкости. Во время гемофилтрации клиренс мочевины и инулина равняется в среднем 60 мл/мин, электролитный состав плазмы практически не изменяется, за исключением некоторого повышения содержания кальция и уменьшения хлора и фосфора; в ультрафилтрате обнаруживается большое количество «средних» молекул, а их концентрации в сыворотке снижаются. С ультрафилтратом теряются белок (до 10 г за процедуру), аминокислоты (6,5 г), некоторые гормоны (тестостерон, гастрин, паратгормон, гастроинтестинальный пептид, соматостатин В), однако уровень этих гормонов в плазме остается неизменным, свидетельствуя о значительных секреторных возможностях желез, продуцирующих эти гормоны.

По данным E. Quellhorst и соавт. (1979), у больных даже с рефрактерной к гемодиализу гипертензией в течение 1—7 мес гемофилтрации происходят снижение АРП и нормализация артериального давления, хотя внеклеточный объем существенно не изменяется. Таким образом, дегидратация во время гемофилтрации достигается удалением не внеклеточной, а внутриклеточ-

ной жидкости. У больных с ХПН, длительно лечившихся гемофильтрацией, повышен в крови по сравнению с периодом лечения гемодиализом средний уровень мочевины, креатинина, мочевой кислоты. Учитывая недостаточное выведение во время гемофильтрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты и других низкомолекулярных веществ, гемофильтрацию обычно сочетают с гемодиализом, проводя в первый час процедуры гемофильтрацию, что позволяет избавиться от гипергидратации и элиминировать «средние» молекулы, а в последующие 3 ч — гемодиализ для удаления низкомолекулярных субстанций.

### Гемоперфузия

Гемоперфузия — метод, основанный на удалении из крови различных токсических веществ при прохождении ее через колонку с активированным углем. Во время гемоперфузии при скорости кровотока 200—300 мл/мин мочевина практически не выводится, клиренс креатинина колеблется от 104 до 135 мл/мин, содержание «средних молекул» снижается на 15—50%. Клиренс веществ заметно падает через 2 ч после начала перфузии.

Гемодиализ эффективнее гемоперфузии в выведении фенолов, гуанидина и миоинозитола; K, Na, Cl, P, H<sub>2</sub>O и H<sup>+</sup> во время гемоперфузии практически не выводятся.

Осложнениями гемоперфузии являются тромбоцитопения, эмболия частичками угля, абсорбция факторов свертывания крови, большой остаточный объем крови в колонке.

Описаны случаи длительного лечения больных с ТПН гемоперфузией, однако чаще она применяется в сочетании с гемодиализом [Левицкий Э. Р. и др., 1977]. Сочетанное применение гемодиализа и гемоперфузии эффективнее каждой из этих процедур в отдельности в выведении «средних» молекул и уратов [Winchester J., 1977]. В последнее время предложены устройства, позволяющие проводить гемоперфузию и гемодиализы одновременно. Так, устройство, сконструированное Н. Gurland и соавт. (1979), содержит два слоя; первый из них образован купрофаном, а второй состоит из активированного угля, сорбированного на целлюлозе. Устройство оказалось особенно эффективным в элиминации «средних» молекул.

## Глава 13

### ПЕРЕСАДКА ПОЧКИ

Пересадка почки оказалась наиболее перспективной в проблеме пересадки органов. Быстро возрастающее число этих операций, расширение сети трансплантационных центров во всем мире свидетельствуют о безусловной эффективности данного

метода. Если к 1969 г., по данным Международного регистрационного центра по пересадке органов, было выполнено 2347 трансплантаций почек, то к 1977 г. — более 30 000.

Серьезное изучение проблемы пересадки почки началось с экспериментальных работ А. Carrell (1902), Е. Ulmann (1902), А. De Castello (1902) и Е. Unger (1910). На этом этапе в экспериментах на животных была отработана техника восстановления магистрального кровотока при ауто- и аллотрансплантациях почек, выявлена способность гипотермической перфузии сдерживать развитие ишемических повреждений в трансплантируемом органе, установлена возможность восстановления функции органа после ишемии его в течение 1 ч. Эксперименты помогли выявить некоторые функциональные и гистологические признаки реакции отторжения трансплантата [Carrell A., 1908]. В 1902 г. австрийский хирург Е. Ulmann выполнил первую ксенотрансплантацию почки, пересадив больной с уремией почку свины. Эта попытка, естественно, оказалась безуспешной, как и подобные усилия в этом направлении других исследователей [Jaboulay M., 1905; Unger E., 1910].

Принципиально новое направление в трансплантации почки было заложено советским ученым Ю. В. Вороным. В 1934 г. он сообщил о выполненной им пересадке трупной почки женщине, умиравшей от ОПН, развившейся вследствие отравления сулемой. Донором почки был труп мужчины, погибшего от черепно-мозговой травмы. С позиций современной трансплантологии выбор донора надо признать весьма правильным, так как опыт показывает, что почки, изъятые для пересадки у этой категории трупных доноров, оказываются менее поврежденными и быстрее восстанавливают свою функцию. Не случайным был и выбор реципиента. Сулема, по мнению Ю. В. Вороного, угнетая ретикулоэндотелиальную систему и уменьшая силу иммунного ответа, должна была способствовать приживлению трансплантата. Несмотря на неблагоприятный исход пересадки (больная умерла через 2 сут при отсутствии функции пересаженной почки), эту операцию следует считать качественно новым этапом в истории трансплантологии.

После Ю. Ю. Вороного пересадку трупной почки пытались осуществить ряд зарубежных хирургов [Lawrer R. et al., 1950; Dubost C. et al., 1951; Servell M. et al., 1951; Kuss R. et al., 1951], но, поскольку в то время не проводилась иммунодепрессивная терапия, им не удалось добиться продолжительного функционирования пересаженного органа. Исключением является, пожалуй, единственный случай, опубликованный в 1954 г. J. Murray и R. Holden. В этом наблюдении трансплантат предварительно был подвергнут перфузии раствором, содержащим гепарин, а период ишемии составил всего 2½ ч. Через 15 мес после трансплантации без применения иммунодепрессии функция трансплантата оставалась вполне удовлетворительной. Такой результат можно объяснить одним фактором — случайным

совпадением или высокой степенью близости генотипов донора и реципиента.

Более успешными оказались пересадки почек от близких родственников. Так, D. Hume (1953) наблюдал функционирование трансплантата, взятого от идентичного близнеца, в течение 5 мес. Несколько недель функционировала почка, взятая от матери и пересаженная сыну, потерявшему единственную почку [L. Michon et al., 1953].

Большой вклад в развитие пересадки почки внесли ученые Бостонского трансплантационного центра. Ими было показано, что в случаях иммунологической совместимости, которая наблюдается при пересадке от близких родственников или близнецов, трансплантат может функционировать годами. Успех определяется и тем обстоятельством, что срок тепловой ишемии в подобных случаях сокращается до минимума [Murray J., 1963].

Достижения иммунологии и внедрение в клиническую практику медикаментов (6-меркаптопурин и его производные, кортикостероидные гормоны) и рентгеновского облучения, подавляющих иммунологическую реакцию отторжения трансплантата, вывели трансплантологию на качественно новый этап и позволили существенно улучшить результаты, даже при пересадке почки от трупа [Hamburger J. et al., 1962, 1963; Murray J. et al., 1963]. Именно поэтому в 60-е годы во многих странах начало быстро увеличиваться число случаев пересадки почки.

В Советском Союзе первая успешная пересадка почки от живого родственного донора (от матери — дочери) была выполнена 15 апреля 1965 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии (ВНИИКиЭХ) МЗ СССР акад. Б. В. Петровским. Спустя несколько месяцев им же была произведена пересадка почки от трупа. К настоящему времени в Советском Союзе накоплен значительный опыт (более 2000 операций) по пересадке почки. Только во ВНИИКиЭХ выполнено более 550 трансплантаций почек. Пересадка почки в нашей стране осуществляется не только в ведущих центрах (ВНИИКиЭХ, НИИ трансплантологии и искусственных органов, урологическая клиника II ММИ), но и в центрах других крупных городов (Ленинград, Киев, Рига, Минск, Алма-Ата, Кемерово, Ташкент и др.).

Большое внимание уделяется не только расширению сети трансплантационных центров, но также организации и совершенствованию донорства почек, изучению иммунологической совместимости донора и реципиента, совершенствованию и разработке новых средств иммунодепрессии, диспансеризации и реабилитации больных, подвергшихся трансплантации почек.

### ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПЕРЕСАДКЕ ПОЧКИ

Формальным показанием к пересадке почки является терминальная стадия ХПН. Однако далеко не всем больным с этой патологией можно произвести трансплантацию почки. Чаще это-



му вмешательству подвергаются лица, страдающие хроническим ГН, хроническим пиелонефритом, поликистозом почек, а также больные, потерявшие почки (единственную почку) в результате травмы или оперативного вмешательства. Как правило, трансплантация не показана практически неподготовленным лицам, больным, страдающим системными васкулитами или диффузными заболеваниями соединительной ткани, туберкулезом, опухолями, сахарным диабетом, больным с выраженной кахексией, далеко зашедшими осложнениями злокачественной гипертонии, амилоидозом, грубыми, некорректируемыми пороками нижних мочевых путей, хроническими нагноительными процессами в легких и тяжелыми атеросклеротическими поражениями магистральных сосудов.

Нельзя сказать, что во всех перечисленных случаях противопоказания окончательно определены, так как их круг постоянно уточняется и сужается. Окончательно не решен вопрос пересадки почки при системных заболеваниях, когда в качестве главного аргумента против этой операции выдвигается возможность поражения трансплантата основным процессом. Кроме того, больные амилоидозом, который нередко является спутником системного заболевания (ревматоидный артрит, периодическая болезнь), плохо переносят иммунодепрессивную терапию кортикостероидами вследствие активации амилоидогенеза, а программный гемодиализ — из-за поражения мышцы сердца [Reveiland et al., 1970; Hood B. et al., 1970; McPhaul J., 1978; Kielstrand C., 1978]. Однако А. Cohen и соавт. еще в 1971 г. сообщили об успешной трансплантации почки при амилоидозе у 2 больных. Позже появились сообщения об успешной трансплантации и в других случаях, считающихся противопоказанными.

Ряд противопоказаний может быть снят предварительной медикаментозной подготовкой пациента. Диабет считается противопоказанием к трансплантации по двум причинам. Во-первых, стероидный диабет нередко является осложнением иммунодепрессивной терапии; во-вторых, при диабете снижается резистентность организма к инфекции, а также ухудшается трофика тканей и их регенеративная способность.

Крайне редко подвергаются трансплантации больные, перенесшие туберкулез легких или мочевых путей. Это связано с тем, что иммунодепрессивная терапия нередко приводит к активации туберкулезного процесса и смерти больных в результате гематогенного диссеминированного туберкулеза легких.

Весьма острожно следует ставить показания к трансплантации почки при сопутствующих хронических воспалительных процессах в легких. Причиной этого является возникновение в раннем посттрансплантационном периоде на фоне терапии кортикостероидами тяжелых, инкурабельных пневмоний.

Наличие в организме гнойных очагов или другой инфекции, особенно типа хронического сепсиса, до их полной ликвидации является безусловным противопоказанием к пересадке почки.

Не подлежат трансплантации больные в терминальной стадии ХПН вследствие пиелонефрита, обусловленного некорректируемыми или приобретенными пороками мочевых путей (сложные стриктуры уретры, атония мочевых путей, экстрофия мочевого пузыря, сморщивание его вследствие воспалительного процесса).

В тех случаях, когда почечной недостаточности сопутствует хронический гепатит, чаще вирусной этиологии, трансплантация становится опасной из-за гепатотоксичности имурана [Петровский Б. В. и др., 1969]. Кроме того, вирусоносители, вынужденные подвергаться гемодиализу в центрах, являются источниками вспышек вирусного гепатита среди других больных и персонала отделений гемодиализа. Такие больные нуждаются в выделении для них индивидуальной диализной аппаратуры, а персонал должен соблюдать ряд мер профилактики заражения [Fischer K. A. et al., 1976; Carpenter C. et al., 1978]. Отмечено [Rashid A. et al., 1978], что у носителей антител к антигену вирусного гепатита выживание трансплантата хуже, что обуславливает относительные противопоказания к пересадке почки.

Основным противопоказанием к трансплантации почки может явиться гипертония, имеющая склонность к злокачественному течению. Это обусловлено тем, что даже при успешной трансплантации почки в посттрансплантационном периоде и особенно на фоне криза отторжения может наступить смерть вследствие кровоизлияния в мозг, разрывов трансплантата или некупируемых гипертонических кризов с явлениями отека мозга и сердечной недостаточности. С другой стороны, длительно существующая гипертония может способствовать развитию нефросклероза трансплантата и снижению его функции.

Осторожно следует ставить показания к трансплантации почки при состояниях, которым сопутствуют диспротеинемии, сопровождающиеся отеками, полисерозитом, так как этих больных часто бывает очень трудно подготовить к операции; кроме того, посттрансплантационный период у них протекает весьма тяжело с явлениями дистрофии внутренних органов, частыми осложнениями в виде пневмоний, нагноением ран, перитонита.

Патология желудочно-кишечного тракта нередко сопровождается хронической уремию. Чаще всего это уремические гастриты вплоть до эрозивно-язвенных с явлениями кровотечения или энтероколита. Подобная патология, как свидетельствует опыт, не может являться абсолютным противопоказанием к трансплантации, так как адекватная гемодиализная терапия, антацидные препараты, щадящая диета могут полностью ликвидировать эти состояния. Однако в посттрансплантационном периоде требуется особая осторожность в проведении иммунодепрессии.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки риск обострения этих процессов в посттрансплантационном периоде, безусловно, велик, так как без такого фона далеко не редким осложнением иммунодепрессивной терапии являются

«стероидные язвы», особенно при длительном применении высоких доз преднизолона для купирования кризов отторжения. В случаях безуспешной консервативной терапии, особенно при гиперсекреции желудочного сока, считаются целесообразными резекция желудка, ваготомия или селективная ваготомия и пилоропластика. Противопоказанием к трансплантации почки считается наличие новообразований. Оно основывается на увеличении частоты злокачественных опухолей у лиц, подвергающихся иммунодепрессивной терапии.

Что касается возраста больных, то пересадка почек чаще производится лицам 16—50 лет. Однако имеется немало сообщений о пересадке почек детям и больным старше 50 лет. В старшей возрастной группе (свыше 50 лет) нам представляется более правильным учитывать не абсолютный возраст, а биологический, с истинными проявлениями старения организма.

Не всегда бывает легко определить противопоказания к трансплантации почки, особенно у больных, не подвергавшихся гемодиализу и находящихся в состоянии выраженной уремии. Выведение их из такого состояния с помощью адекватного гемодиализа облегчает впоследствии эту задачу.

#### ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Успех трансплантации почки, течение раннего посттрансплантационного периода во многом зависят от качества и полноты подготовки больного к этой операции.

Подготовка реципиента к трансплантации проводится по следующим основным направлениям: а) устранение уремической интоксикации и ее осложнений, коррекция электролитно-водного баланса и КЩС; б) санация очагов инфекции и ликвидация возникшей генерализованной инфекции; в) ликвидация или уменьшение анемии, диспротеинемии; г) ликвидация гипертонии, особенно имеющей злокачественное течение и стабилизация сердечно-сосудистой системы.

Подготовка обеспечивается комплексом мероприятий: гемодиализом, оперативными пособиями, медикаментозной и трансфузионной терапией, которые проводятся одновременно и дополняют друг друга. В этом комплексе ведущее место занимает гемодиализ. Именно поэтому в трансплантационном центре к его качеству, адекватности предъявляются особенно высокие требования. Оправдывает себя индивидуализация программы гемодиализной терапии для каждого больного по ритму, продолжительности сеансов, электролитному составу диализата, по интенсивности извлечения шлаков и избыточной жидкости из крови, а также другим параметрам. Весьма желательно использование одноразовых принадлежностей для гемодиализа, контактирующих с кровью. Их применение не только исключает пирогенные реакции, но и в значительной мере является профилактикой вспышек гепатита среди больных и персонала.

Ликвидация анемии, которая является неблагоприятным фо-

ном для трансплантации, представляет собой сложную задачу. Практически удается лишь уменьшать степень анемии. Крайне нежелательно допускать падение уровня гемоглобина ниже 36—42 единиц (60—70 г/л) и эритроцитов менее 2 000 000. Для борьбы с анемией применяют комплекс мероприятий, включающий полноценное питание, применение препаратов железа, анаболических стероидов, трансфузии индивидуально подобранной крови и эритроцитарной массы. Гемотрансфузии в настоящее время нельзя рассматривать только в качестве заместительной терапии. Установлено [Opetz I., Terrasaki P., 1977; Stiller C., 1978; Perjin I., 1978], что переливания крови перед трансплантацией благоприятно влияют на длительность функционирования пересаженной аллогенной почки. Вполне оправданы также и трансфузии размороженных эритроцитов, которые вызывают наименьшую иммунизацию реципиента.

В комплексе мероприятий по профилактике анемизации больного не последнее место занимают меры сохранения, экономии его крови. Сюда входят разумное регламентирование частоты и количеств взятия проб крови для подчас многочисленных исследований, использование во время гемодиализа для этих целей метода, применяемого во ВНИИКиЭХ, — отбора только плазмы с возвратом форменных элементов после отстаивания пробы крови в стерильном шприце, максимально полный возврат крови из диализаторов после гемодиализа. При установившейся программе хронического гемодиализа из соображений экономии крови в зарубежных центрах хронического гемодиализа принят редкий (1 раз в месяц и реже) ритм контроля биохимических показателей крови. К сожалению, при гемодиализе в трансплантационном центре такой ритм контроля оказывается неприемлемым, так как оперативные вмешательства, проявления сердечной недостаточности, инфекция могут существенно менять белковый катаболизм с соответствующими биохимическими изменениями, которые вынуждают варьировать программу гемодиализа. В более выраженной степени это проявляется в раннем посттрансплантационном периоде под влиянием операционной травмы, иммунологических конфликтов и иммуносупрессивной терапии. Поэтому во ВНИИКиЭХ в обычных условиях контроль уровня азотемии и электролитов осуществляется в плановом порядке 1 раз в неделю, а при ожидании резких и существенных изменений в состоянии больного — ежедневно.

Гипертония — очень частый спутник терминальной стадии ХПН. Более частыми ее причинами являются гипергидратация с гиперволемией, изменение сосудистой стенки и гиперренинемия. В большинстве случаев для коррекции гипертонии бывает достаточно выбора адекватной терапии гипотензивными препаратами, устранения гипергидратации путем ограничения водного режима и с помощью контролируемой ультрафильтрации во время гемодиализа, а также применения диализата с пониженным содержанием натрия (до 115—125 ммоль/л) и ограничени-

ем приема поваренной соли. В случае отсутствия эффекта при такой тактике следует заподозрить гиперренинемию, которая устанавливается отдельным определением ренина в крови, полученной из почечных вен и нижней полой вены путем их катеризации. При гиперренинемическом типе злокачественной гипертонии нами применяется односторонняя или двусторонняя нефрэктомия, а в последнее время — эмболизация почечных артерий (эффект нефрэктомии без этой операции). Результаты эмболизации таковы, что в большинстве случаев удается ликвидировать злокачественное течение гипертонии, а иногда и добиться полной нормализации артериального давления.

Санация очагов инфекции предполагает проведение антибактериальной терапии, а в ряде случаев — оперативного пособия. Выбор антибактериального препарата определяется чувствительностью выделенной микрофлоры, а дозы препарата корригируются с учетом выделения его из организма (почками, во время гемодиализа, кишечником) или скоростью утилизации в организме. Предпочтение следует отдавать антибиотикам и химиопрепаратам широкого спектра действия.

В ряде случаев (хронические тонзиллиты, хронический пиелонефрит, нагноение кист при поликистозе почек), когда антибактериальная терапия недостаточно эффективна даже при частой смене препарата, приходится прибегать к оперативному удалению источника инфекции. Пораженные кариесом зубы должны быть излечены или удалены.

В трансплантационных центрах одним из источников бактериальной сложности бывает инфицирование ложа наружного силастикового шунта с явлениями флебита канюлированной вены. Эти шунты необходимо удалить, так как другие способы лечения данного осложнения оказываются безуспешными. Недостатки, присущие наружным шунтам, устраняются методиками формирования артериовенозных соустьев и подкожных артериовенозных шунтов. В качестве пластического материала для последних используются ауто- и аллогенные вены, а также ксено-трансплантаты (специально обработанные бычьи артерии).

### Выбор донора

Существуют следующие основные источники получения почек для трансплантации: живые доноры, трупы, человекообразные обезьяны. В группу живых доноров входят родственные доноры, включая близнецов, и неродственные добровольцы. От неродственных живых доноров почки берут довольно редко в связи с отсутствием генетического родства с реципиентом. Результаты пересадки таких почек, по данным Международного регистрационного центра, аналогичны результатам пересадки почки от трупа. По этой причине неродственные добровольцы в качестве доноров почек в настоящее время практически не привлекаются. Живыми донорами могут быть родственники больного (мать, отец, сестра, брат). Взятие почек у живых родственных доноров

имеет ряд преимуществ. Во-первых, можно провести пробы на тканевую совместимость, позволяющие подобрать наиболее подходящего донора. Во-вторых, трансплантация почки в этих случаях протекает как плановая операция.

Взятие почки у живого родственного донора не является абсолютно безопасным вмешательством. Летальность при этой операции составляет 0,05% [Hamburger J., 1965]. В результате 51 операции удаления почки у живых родственников доноров, произведенной во ВНИИКиЭХ, каких-либо серьезных осложнений не возникло. Наблюдения за донорами почки в течение длительного времени не выявили у них патологии оставшейся почки.

При взятии почки от живого донора надо соблюдать определенные правила: 1) донорство должно быть сугубо добровольным; 2) донору следует объяснить реальные возможности трансплантации почки; 3) возраст донора не должен превышать 60 лет; 4) доноры должны быть психически и физически здоровыми. Обследование донора можно условно разделить на три этапа: а) общеклиническое обследование; б) оценка функции трансплантата; в) определение степени тканевой совместимости. Общеклиническое обследование должно быть направлено на выявление каких-либо отклонений со стороны всех органов и систем. Оценка функционального состояния почек потенциального донора, помимо общепринятых методов обследования (диурез, концентрация азотистых шлаков крови, клиренс креатинина, анализ мочи и т. д.), должна также включать радиологические методы (изотопная ренография и сцинтиграфия). Эти методы, как показали данные мировой литературы и опыт ВНИИКиЭХ, дают возможность более тонко оценить функцию почек. Обязательным следует считать применение ангиографии, которая дает полное представление о состоянии магистрального кровотока донора и помогает выявить патологию со стороны почечных сосудов.

Весь комплекс иммунологического обследования, направленного на выявление степени тканевой совместимости, необходимо проводить в такой последовательности. В первую очередь определяют совместимость по эритроцитарным антигенам системы АВ0 и резус-фактору. Выявляют в крови реципиента наличие предсуществующих антител. Затем проводят перекрестную пробу и заключительным этапом иммунологического обследования является определение антигенной совместимости в системе HL-A. Во всех современных типизирующих центрах в настоящее время введена следующая шкала совместимости по антигенам HL-A (табл. 12).

Выбор донора при пересадке трупной почки, несмотря на большой опыт, имеющийся в мировой практике трансплантации почки, еще вызывает дискуссии. Нижняя граница возраста донора имеет тенденцию к снижению, что связано с улучшением хирургической техники. По мнению большинства авторов, возраст трупного донора не должен превышать 10—55 лет.

Противопоказаниями к использованию трупной почки являются: злокачественные опухоли у доноров, за исключением первичных опухолей головного мозга, не дающих метастазов, системные заболевания, злокачественная гипертония, инфекция мочевого тракта, септицемия, двусторонняя пневмония, гепатит и другие инфекционные заболевания, болезни почек в анамнезе, длительная агония с продолжительной гипотензией. Важным моментом в оценке трупного донора является определение функции почек перед смертью. Определение функционального состояния почек донора основывается на измерении диуреза, относительной плотности мочи, содержания мочевины и креатинина крови.

Таблица 12 Шкала совместимости

Группа	Оценка совместимости
А	Идентичность
В	Все донорские антигены присутствуют у реципиента, реципиент имеет антигены, отсутствующие у донора
С	Донор имеет один антиген, отсутствующий у реципиента
О	Донор имеет два антигена, отсутствующих у реципиента
Е	Донор имеет три антигена, отсутствующих у реципиента
Х	Реципиент имеет предрасполагающие антитела

Примечание. Практически допускается совместимость групп А, В, С, по жизненным показаниям — совместимость О, Е; абсолютное противопоказание — группа Х.

Пересадка почки от человекообразной обезьяны (ксенотрансплантация) в настоящее время практически не производится, так как выраженная тканевая несовместимость приводит к быстрой гибели трансплантатов. Наибольший срок функционирования ксенотрансплантатов, по данным мировой литературы, не превышает 9 мес.

Для консервации изъятых у трупного донора почек чаще всего применяют бесперфузионный метод с использованием растворов, по своему электролитному составу аналогичных внеклеточной жидкости. Чаще всего для этой цели применяются растворы Коллинза, состав которых несколько различен. Раствор Коллинза № 3 содержит гидрохлорид прокаина, монокалийный фосфат, бикарбонат натрия, глюкозу, гидрофосфат магнезии; в состав раствора Коллинза № 4 входит еще феноксибензамин, а раствор Коллинза № 5 включает альбумин.

В Советском Союзе широко используется раствор, разработанный группой сотрудников ВНИИКиЭХ. Он состоит из глюкозы, растворимых солей калия, соли гамма-оксимасляной кислоты и дистиллированной воды. Срок сравнительно безопасной консервации при использовании указанных растворов достигает 24—30 ч.

## Хирургическая техника пересадки почки

Пересадка почки относится к довольно сложным оперативным вмешательствам, требующим от хирурга профессионального мастерства. Операция обычно выполняется под эндотрахеальным наркозом. Трансплантация почки, как правило, осуществляется гетеротопически, в левую или правую подвздошную ямку. Сосуды почки анастомозируются соответственно с подвздошными артерией и веной. Ортотопическая пересадка почки в отличие от гетеротопической в настоящее время практически не производится, так как она не только сложнее в техническом отношении, но и сопровождается большим количеством различных осложнений. Вследствие анатомических особенностей левую почку лучше трансплантировать в правую подвздошную область, а правую почку, наоборот, в левую подвздошную область. При необходимости, однако, от этого правила можно отступить.

Подвздошные сосуды реципиента обнажают из забрюшинного косоого или параректального разреза (рис. 37). Многие хирурги отдают предпочтение последнему, так как он более атравматичен и сопровождается меньшей кровопотерей. Последнее обстоятельство является немаловажным, так как у больных в терминальной стадии ХПН имеется значительная анемия и гипокоагуляция. Вследствие этого во время операции возникают значительные трудности в обеспечении хорошего гемостаза. В этом отношении незаменимую помощь оказывает электрокоагуляция.

После рассечения кожи, подкожной клетчатки и апоневроза лигируют и пересекают нижние надчревные артерию и вену. Семенной канатик у мужчин отводят медиально в сторону, а круглую связку матки у женщин перевязывают и пересекают. Брюшинный мешок осторожно отводят в сторону, к средней линии, после чего тупым и острым путем выделяют подвздошные сосуды. При эксплорации во избежание развития в дальнейшем лимфореи необходимо лигировать пересеченные лимфатические сосуды, которые довольно густо оплетают подвздошные артерии и вены. Принимая во внимание особенности сосудистой архитектоники трансплантируемой почки, изолированно выделяют внутреннюю или наружную подвздошную артерию (редко общую подвздошную артерию). Наиболее часто почечная артерия трансплантата анастомозируется конец в конец с внутренней подвздошной артерией. В случае невозможности использования последней в качестве пути кровоснабжения почки (гипоплазия артерии, резкое атеросклеротическое или артериитическое поражение) почечная артерия вшивается конец в бок наружной подвздошной артерии. Наиболее атипичный вид имеют артериальные анастомозы при удвоенных почечных артериях, которые встречаются в 20—35% случаев [Подлесный Н. М., 1965; Корнинг Г. К., 1963]. Если устья этих артерий находятся на едином основании, представленном стенкой аорты, то они вместе с ней



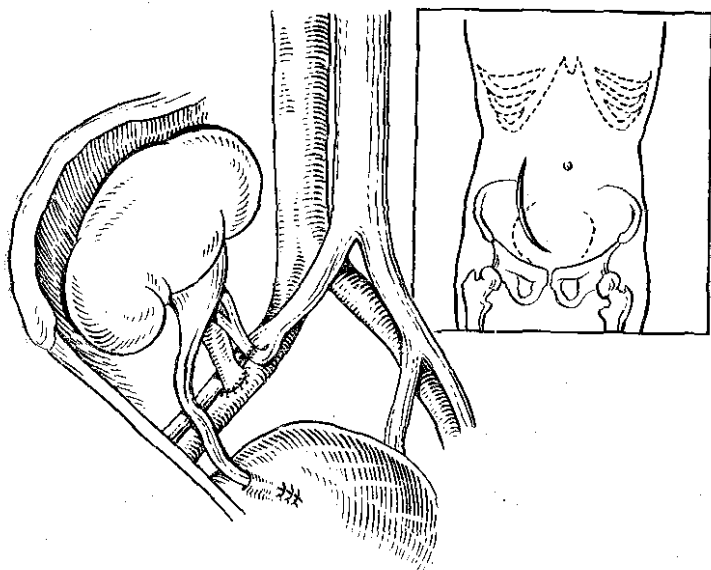


Рис. 37. Доступ и схема операции пересадки почки.

анастомозируются конец в бок с наружной подвздошной артерией. Возможно анастомозирование каждой из двух почечных артерий с подвздошными артериями и в других вариантах. Оптимальным следует признать вариант, когда меньшую по диаметру почечную артерию вшивают конец в бок большей почечной артерии, а затем последнюю анастомозируют с внутренней подвздошной артерией конец в конец.

Венозный анастомоз трансплантата обычно более стандартен. Почечная вена, как правило, вшивается конец в бок наружной подвздошной вены. Редко для оттока крови из почки используется общая подвздошная, а еще реже — внутренняя подвздошная вены.

Для максимальной герметизации сосудистых анастомозов линию швов целесообразно укреплять цианоакрилатным клеем. Этот метод с успехом широко используется во ВНИИКиЭХ.

Перед включением почки в кровоток по ее наружному краю производят капсулотомию, которая при отеке почки в определенной мере предупреждает возникновение патологических изменений, обусловленных сдавлением почечной ткани. Однако в последнее время многие хирурги перестали производить капсулотомию, считая ее излишней.

При включении почки в кровоток последовательно снимают зажимы с венозной и артериальной магистралей. Уже через несколько минут почка становится розового цвета и приобретает нормальный тургор. При хорошей функциональной сохранности ее из мочеточника начинает выделяться моча. О функциональ-

ном состоянии трансплантата с большой достоверностью можно судить по интраоперационному определению объемного кровотока в почечной артерии и по внутрипочечному сосудистому сопротивлению. Величина объемного кровотока устанавливается с помощью электромагнитной флоуметрии. Полученные данные сопоставляются с должной величиной кровотока для той или иной почки. Hunt J. (1965) в эксперименте и клинике доказал, что, на 1 см<sup>2</sup> почечной паренхимы в норме требуется примерно 3,99 мл крови в минуту. Как показали исследования, проведенные во ВНИИКиЭХ, объемный кровоток по артерии трансплантированной почки менее чем 50% от должного является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о значительной функциональной неполноценности органа. Зная объемный кровоток по почечной артерии и среднее давление в почечной артерии и вене пересаженной почки (это устанавливается с помощью электроманометрии), нетрудно рассчитать внутрипочечное сосудистое сопротивление:

$$ВПС = \frac{\bar{P}_{арт} - \bar{P}_{вен}}{СО} \cdot 1332,$$

где ВПС — внутрипочечное сосудистое сопротивление;  $\bar{P}_{арт}$  — среднее давление в почечной артерии;  $\bar{P}_{вен}$  — среднее давление в почечной вене; СО — секундный выброс крови.

В хорошо функционирующей почке внутрипочечное сопротивление колеблется от 10 000 до 40 000 дин/(с·см<sup>5</sup>).

Ответственным этапом при пересадке почки является восстановление непрерывности мочевыводящих путей. Для этого наиболее часто применяют уретероцистостомию. Межмочеточниковые или лоханочно-мочеточниковые анастомозы используются значительно реже, так как они в послеоперационном периоде чаще осложняются возникновением недостаточности швов и образованием мочевых свищей.

Из имеющихся двух основных методов создания уретероцистоанастомоза — внутрипузырного и внепузырного — наибольшее распространение получил последний. Особенно хорошо зарекомендовала себя методика, разработанная во ВНИИКиЭХ совместно с кафедрой урологии Университета им. Гумбольдта в ГДР. При этом способе нет необходимости широко вскрывать мочевой пузырь. После заполнения его воздухом на переднебоковой поверхности мочевого пузыря тупо расслаивают мышечный слой до слизистой оболочки. Между ней и мышечным слоем (рис. 38) диссектором создают тоннель на протяжении 3,5—4 см. В нем с целью создания антирефлюксного механизма и проводят мочеточник. Затем небольшим (0,5—0,7 см) разрезом вскрывают мочевой пузырь и хромированным кетгутом сшивают его слизистую оболочку с мочеточником. После этого над анастомозом восстанавливается целостность мышечного слоя.

Учитывая склонность оперируемых больных к гипокоагуляции, целесообразно на сутки в забрюшинном пространстве остав-

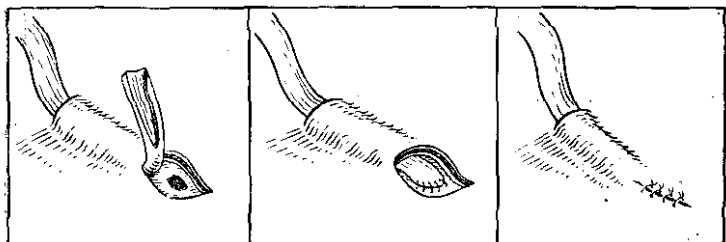


Рис. 38. Схема мочеточнико-пузырного анастомоза.

лять дренажную трубку для активной аспирации раневого отделяемого.

В случае пересадки почки от живого родственного донора оперативное вмешательство отличается рядом существенных особенностей.

Взятие трансплантата у донора и выделение подвздошных сосудов у реципиента выполняются параллельно двумя бригадами хирургов. Нефрэктомия производится из косога брюшинного доступа, который проводится вдоль и несколько ниже XII ребра. Кпереди разрез доходит до прямой мышцы живота, а затем на 4—6 см продолжается вниз по параректальной линии. Продолжение классического поясничного доступа необходимо для atraumaticкого выделения мочеточника на протяжении 15 см. Почку осторожно освобождают от паранефральной клетчатки, а затем эксплорируют почечные артерию и вену. Артерию почки выделяют до аорты, а вену — до места впадения ее в нижнюю полую вену. Это особенно важно, если производится взятие правой почки, имеющей сравнительно короткую вену (длина ее 4—5 см). Затем после освобождения мочеточника из окружающих тканей его пересекают, дистальный конец перевязывают. Последовательно лигируют и пересекают почечные артерию и вену. После изъятия из раны почку перфузируют охлажденным до 4 °С консервирующим раствором (ВНИИКиЭХ, НИИТиО, Коллинза и др.) и доставляют для пересадки реципиенту. Дальнейшие этапы трансплантации не отличаются от операции пересадки почки от трупа.

### Послеоперационный период у больных после трансплантации почки и иммунодепрессивная терапия

#### Общие принципы послеоперационного ведения больных

Тяжелые уремические поражения внутренних органов, наблюдающиеся у больных в терминальной стадии ХПН, пересадка в организм реципиента по существу чужеродного органа и иммунодепрессивная терапия, являющаяся сама по себе токсич-

ной, накладывают особый отпечаток на послеоперационный период у больных после трансплантации почки и требуют от врача тщательного контроля за состоянием всех органов и систем. Одним из главных принципов ведения больного в посттрансплантационном периоде является тщательное соблюдение правил асептики и антисептики, поскольку кортикостероиды, будучи основным компонентом иммунодепрессивной терапии, не только подавляют трансплантационный иммунитет, но и угнетают сопротивляемость больного инфекции.

Сразу же после поступления больного в послеоперационную палату необходимо получить информацию о состоянии водно-электролитного баланса, КЩС, показателей красной и белой крови. Дренажи брюшинного пространства целесообразно по-прежнему на активную аспирацию, так как несоблюдение этого правила ведет к их тромбированию, что не дает возможности судить об истинном количестве отделяемого.

Другим важным моментом послеоперационного ведения больных является контроль за проходимость мочевого катетера, поскольку обтурация его приводит к переполнению мочевого пузыря, недостаточности мочепузырного анастомоза и последующему образованию мочевого свища. Рекомендуется каждые 2—3 ч профилактически промывать мочевой катетер раствором антисептиков или стерильным изотоническим раствором хлорида натрия с антибиотиками.

Ведение послеоперационного периода у больных на фоне хорошо функционирующего трансплантата значительно отличается от характера послеоперационного ведения на фоне олигоанурии.

Почти все трансплантаты от живого родственного донора и определенный процент трупных органов начинают выделять мочу сразу же после включения их в кровоток и в течение первых 24 ч диурез составляет несколько литров. Реже наблюдается более выраженная полиурия, при которой диурез достигает 10 л и более. Такая массивная полиурия требует почасового контроля за количеством выделенной мочи и концентрацией калия и натрия в ней. Это необходимо для адекватного восполнения потерь жидкости и для предотвращения опасных нарушений электролитного баланса: гипокалиемии и гипонатриемии. Восполнение потерь жидкости производят путем переливания изотонического раствора хлорида натрия, 3% раствора хлорида калия, гемодеза. Если у больного выражен метаболический ацидоз, ему вводят раствор бикарбоната натрия.

Количество вводимой жидкости при полиурии должно определяться индивидуально в каждом случае. Если у больного имеются признаки гипергидратации, то объем вводимой жидкости должен составлять 80—85% от диуреза. При отсутствии таковых количество вводимой жидкости должно равняться количеству выделенной мочи. Важным показателем, на который также следует ориентироваться при определении количества вводимой жидкости, является центральное венозное давление. Низкое ве-

нозное давление свидетельствует о недостаточном выполнении потерь жидкости.

Профилактика инфекционных осложнений является весьма существенным моментом ведения посттрансплантационного периода. перевязки у больных после трансплантации почки следует производить с особо тщательным соблюдением правил асептики; в течение первых 2—2½ нед после операции швы рекомендуется подвергать ультрафиолетовому облучению. Профилактика пневмоний заключается в назначении больным отхаркивающих препаратов, горчичников или банок, а также препаратов камфоры для улучшения легочного кровообращения. Всем больным профилактически назначаются антибиотики широкого спектра действия. Выбор их зависит от микрофлоры больного, которая была ранее определена в моче и зеве при обследовании в предоперационном периоде. Применение антибиотиков сочетается с назначением противогрибковых препаратов (леворин, нистатин). В связи с тем что в течение первых 24—48 ч после операции у больных оставляется катетер в мочевом пузыре, проводится профилактика мочевой инфекции путем назначения уросептиков (невиграмон, 5-НОК).

Электрокардиографический контроль необходим для того, чтобы своевременно выявить показания к назначению кардиотонических средств. Гипертензия, часто наблюдающаяся у такого контингента больных, требует коррекции, поскольку отрицательно сказывается на сердечной деятельности и на функции трансплантата.

У больных с хорошей начальной функцией пересаженной почки самостоятельное снижение концентрации азотистых шлаков крови начинается с первых же часов послеоперационного периода, что позволяет обойтись у данной группы больных без гемодиализа в посттрансплантационном периоде.

По данным большинства авторов, у 20—30% больных после трансплантации трупной почки наблюдается олигоанурия, являющаяся следствием некробиотических изменений канальцевого эпителия трансплантата аноксического происхождения. Это обстоятельство ставит перед клиницистами ряд важных проблем, среди которых на первом месте находится выяснение генеза анурии, поскольку, помимо ишемического некроза, ряд других факторов также может способствовать развитию этого явления.

Причинами олигоанурии могут быть острый ишемический канальцевый некроз, сверхострое отторжение трансплантата, тромбоз сосудистых анастомозов, обструкция мочеточника, мочевой затек со сдавливанием трансплантата. Если первые две причины требуют консервативного лечения, то анурия механического происхождения является показанием к срочному хирургическому вмешательству. При оценке диуреза после пересадки почки следует принимать во внимание количество мочи, выделявшееся больным до трансплантации. Иногда оно может достигать 1 л и более, поэтому сохранившаяся величина диуреза пос-

ле трансплантации должна насторожить относительно развития анурии со стороны трансплантированной почки.

Если выделение мочи из мочеточника трансплантата отсутствует уже на операционном столе, но трансплантат имеет розовую окраску и нормальную консистенцию, что исключает нарушение проходимости сосудистых анастомозов и мочеточничко-пузырного соустья, дифференциальная диагностика должна проводиться между тубулярным некрозом и кризом отторжения. В таких случаях показано проведение пункционной биопсии, результат которой помогает решить вопрос о причине анурии. Если же прекращение мочеотделения наступает внезапно через несколько часов после операции, дифференцирование следует проводить между всеми перечисленными факторами [Flanigan W. et al., 1976].

Сохранение жизнеспособности трансплантата зависит от того, насколько оперативно и в какой последовательности выполняются диагностические манипуляции. Представляется целесообразным проводить их в таком порядке: 1) убедиться в адекватности объема циркулирующей крови и степени гидратации; 2) исключить нарушения кровообращения в трансплантате; 3) установить целостность мочевыводящих путей и их проходимость; 4) исключить криз отторжения; 5) произвести эксплоративное вмешательство.

Установить адекватность объема циркулирующей крови и степени гидратации помогает измерение центрального венозного давления. До последнего времени основным методом оценки проходимости сосудистых анастомозов была ангиография, однако вследствие относительной сложности и опасности, а также необходимости вводить контраст в трансплантат этот метод находит все меньшее применение. Высококонтрастным способом установления проходимости магистральных сосудов является сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия или  $^{99m}\text{Tc}$ -альбумином. По сравнению с ангиографией данный метод имеет ряд преимуществ: он достаточно информативен, совершенно безопасен для больного, легкоповторим и воспроизводим.

Развитие анурии может быть следствием обструкции мочевого катетера. Промывание его и удаление сгустков приводят к восстановлению диуреза, но если этого не происходит, следует думать об обструкции на уровне мочеточничко-пузырного анастомоза. Некоторые авторы предлагают использовать для диагностики указанного осложнения ультразвуковое исследование [Petrek J. et al., 1977]. Этот метод инвазивен и совершенно безопасен для больного. Характерный вид эхограммы — растянутая лоханочная система при нормальной толщине коркового слоя — свидетельствует, по мнению авторов, о нарушении оттока мочи. На наш взгляд, следует с некоторой осторожностью относиться к данному методу и не считать его абсолютно достоверным в диагностике указанного осложнения. Дифференцировать мочевой затек со сдавлением пересаженной почки можно при

помощи радиоизотопной сцинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ -гиппураном, как это предложено J. Texter и соавт. (1976). Авторы полагают, что появление экстрavasации изотопа будет свидетельствовать о наличии мочевого затека. Это положение представляется сомнительным, поскольку для получения данной картины необходимо, чтобы канальцевый аппарат трансплантированной почки обладал не только секреторной, но и хорошей экскреторной способностью. Как показал опыт ВНИИКиЭХ, даже при хорошем диурезе и самостоятельном снижении концентрации азотистых шлаков крови на ренограмме, произведенной в первые сутки после операции, выделительный сегмент выражен не всегда.

В тех случаях, когда выполнить перечисленные выше исследования не представляется возможным, нужно произвести эксплоративное вмешательство — ревизию трансплантата и анастомозов.

Когда исключены механические причины анурии и острый криз отторжения и установлено, что она является следствием ишемического некроза канальцевого эпителия, возникает вопрос об обратимости этого процесса и о том, следует ли трансплантат удалять немедленно или вмешательство можно отложить. Выжидательная тактика представляется целесообразной только при отсутствии клинических признаков токсического воздействия со стороны пересаженного органа. Отсутствие их позволяет прибегнуть к выжидательной тактике и проводить динамический контроль за состоянием трансплантата. В практике ВНИИКиЭХ наблюдались случаи восстановления функции трансплантированной почки после 4—6-недельного периода анурии. Повторные исследования при помощи ренографии с  $^{131}\text{I}$ -гиппураном позволяют разрешить сомнения. Положительная динамика ренограммы — увеличение активности накопления изотопа — указывает на регрессию ишемических изменений и восстановление канальцевого эпителия.

Ведение больных с послеоперационной анурией гораздо сложнее. Отсутствие функции трансплантата, всасывание продуктов метаболизма из операционной раны приводят к усилению метаболического ацидоза и сдвигам электролитного баланса (гиперкалиемия), нарастанию интоксикации. Проведение гемодиализа способствует значительному снижению концентрации азотистых шлаков и интоксикации, а также коррекции нарушений водно-электролитного баланса и КЩС. Показания к выполнению этой процедуры в принципе те же, что и до трансплантации. Проведение гемодиализа, особенно в первые сутки после операции, сопряжено с риском кровотечения, поэтому обязательно использование регионарной гепаринизации.

Количество вводимой жидкости больным с олигоанурией следует резко ограничивать, а степень ограничения должна зависеть от диуреза. При полном отсутствии мочи количество вводимой жидкости в сутки (внутривенно и перорально) не должно превышать 10 мл на 1 кг массы тела больного. При выраженном

ацидозе и склонности к гиперкалиемии больным показано введение 7% раствора бикарбоната натрия и 20% раствора глюкозы с инсулином.

Назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, способствует ускорению регенеративных процессов в канальцевом эпителии пересаженной почки. В последнее время во ВНИИКиЭХ практикуется внутривенное введение компламина по 600—900 мг в сутки либо 20—40 мл 2,4% раствора со 150—200 мл гемодеза.

Всем больным в раннем послеоперационном периоде обязательно проводятся массаж и лечебная физкультура, начиная со 2-х суток после пересадки. Назначение кортикостероидов сопряжено с гиперсекрецией желудочного сока, вследствие чего все больные получают антацидные препараты. Осуществляется постоянный контроль за ферментативной системой крови (АСТ, АЛТ, альдолаза, амилаза) и мочи (диастаза).

### Иммунодепрессивная терапия

Одной из характерных черт ведения больных после пересадки почки является назначение иммунодепрессивного лечения, правильность проведения которого является залогом успешного исхода аллотрансплантации почки. В настоящее время в распоряжении клиницистов-трансплантологов имеется ряд средств подавления трансплантационного иммунитета, куда входят физические методы—локальное облучение области трансплантированной почки, облучение крови, протекающей по артериовенозному шунту, химиотерапевтические—кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), цитостатики (имуран или азатиоприн, циклофосфамид, актиномицин D или дактиномицин) и биологические методы—антилимфоцитарный глобулин, дренирование лимфатического грудного протока. Помимо этого, в комплекс иммунодепрессивного лечения входят также антикоагулянты (гепарин), дезагреганты (дипиридамол, курантил) и некоторые антигистаминные препараты (супрастин).

При пересадке почки от живого родственного донора иммунодепрессивное лечение начинается за 2 дня до операции и состоит в назначении азатиоприна (3—4 мг на 1 кг массы тела больного) и преднизолона (1 мг/кг). При трансплантации трупной почки иммунодепрессия начинается во время операции. Больным вводят внутривенно имуран (2—3 мг/кг) и метилпреднизолон (10—15 мг/кг). Спорен вопрос о необходимости и целесообразности интраоперационного введения преднизолона, поскольку исследованиями некоторых авторов [Kauffman H. et al., 1977] было показано, что частота последующих кризов отторжения в группе больных, получивших преднизолон во время операции, и в группе больных, которым этот препарат не вводили, была практически одинаковой. Все же следует считать введение преднизолона во время операции целесообразным, так как сни-



жается риск интраоперационного развития сверхострого отторжения.

С первых же суток после операции назначаются кортикостероиды перорально в дозе 1,5—2 мг на 1 кг массы тела больного. При отсутствии кризов отторжения и неосложненном течении послеоперационного периода дозу преднизолона постепенно снижают к концу первого месяца до 0,5 мг/кг.

Азатиоприн назначают в дозе 2—4 мг/кг в первые сутки после операции; затем доза корригируется в зависимости от числа лейкоцитов периферической крови. Дозу азатиоприна следует подобрать таким образом, чтобы число лейкоцитов крови оставалось в пределах 4000—6000 в  $1 \text{ мм}^3$  ( $4 \cdot 10^9$ — $6 \cdot 10^9/\text{л}$ ). К назначению азатиоприна следует подходить с особой осторожностью у больных с послеоперационной анурией. Поскольку этот препарат выводится преимущественно почками, отсутствие их функции способствует кумуляции азатиоприна в организме и угнетению деятельности костного мозга. Развитие подобного осложнения является показанием к отмене препарата и назначению средств, стимулирующих лейкопоз (лейкоген, нуклеинат натрия). В особых случаях, когда число лейкоцитов периферической крови ниже 1000 ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), следует производить переливание лейкоцитарной массы.

Другим осложнением, которым чревато применение азатиоприна, является токсический гепатит, терапия которого заключается прежде всего в отмене азатиоприна и назначении гепатотропной терапии (сирепар, аскорбиновая кислота, липамид). В настоящее время имеется возможность в подобных ситуациях заменять азатиоприн батридемом (синтезирован в Советском Союзе), который обладает выраженным цитостатическим свойством, но не является гепатотоксичным.

Спектр осложнений кортикостероидной терапии гораздо шире и включает инфекционные осложнения, образование язв желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения, стероидный диабет, панкреатит, кушингоидный синдром, гипертонию, асептический остеонекроз, инфаркт миокарда. Опасность этих осложнений особенно велика в раннем послеоперационном периоде, когда больные получают большие дозы преднизолона. В связи с этим необходимо проявлять настороженность в отношении появления диспепсических жалоб, постоянно контролировать уровень сахара и диастазы крови и мочи, регулярно проверять кал на скрытую кровь.

Гипертония, часто наблюдающаяся в посттрансплантационном периоде, может быть следствием многих причин. В тех случаях, когда исключены другие механизмы ее и установлен стероидный генез, следует более интенсивно снижать дозу преднизолона.

Осложнения стероидного происхождения являются постоянным стимулом к поиску новых схем назначения преднизолона и в настоящее время находит все большее применение так назы-

ваемый альтернирующий метод. Сущность его заключается в том, что назначение препарата постепенно изменяется: больные получают преднизолон через день в виде однократного приема утром [Sampson D. et al., 1973; Diethelm A. et al., 1976].

Выброс гормонов из адреналовой системы колеблется на протяжении суток, достигая максимума в утренние часы, поэтому экзогенные гормоны целесообразно назначать таким образом, чтобы колебания их концентрации совпадали с колебаниями эндогенных гормонов. Обычно перевод больных на подобную схему назначения преднизолона осуществляют через 4—6 мес после операции, когда функция трансплантата носит стабильный характер, а суточная доза препарата не превышает 15—25 мг/сут.

В дальнейшем при бескризовом течении послеоперационного периода дозу кортикостероидов оставляют на уровне 10 мг/сут на протяжении всего срока наблюдения.

### Кризис отторжения: диагностика и лечение

Своевременная диагностика криза отторжения является одной из основных трудностей ведения больных после трансплантации почки. В раннем послеоперационном периоде, когда еще не удалось добиться устойчивого равновесия между пересаженным органом и организмом реципиента, опасность развития данного осложнения особенно велика. По нашим наблюдениям и данным литературы, до 80% кризов отторжения развивается в первые 2—3 мес после операции. В центре трансплантации ВНИИКиЭХ, как и в большинстве других, принято разделение реакции отторжения на сверхострую, острую и хроническую. Сверхострое отторжение развивается, как правило, во время операции и характеризуется внезапным прекращением мочеотделения, трансплантат становится цианотичным, дряблым, приобретает мраморный рисунок. При ревизии анастомозов проходимость их не нарушена. В 6 случаях сверхострого отторжения, наблюдавшихся во ВНИИКиЭХ, ни в одном из них не удалось добиться восстановления функции трансплантата, который был удален у всех больных.

В подавляющем большинстве случаев острое отторжение развивается в раннем послеоперационном периоде: хроническое отторжение больше свойственно отдаленному послеоперационному периоду. В настоящее время диагностика кризов отторжения основывается на применении целого комплекса клинических, лабораторных, инструментальных и иммунологических тестов. Такое обилие диагностических методов свидетельствует о том, что ни один из них не является абсолютно и полностью достоверным. С другой стороны, необходимость комплексного исследования продиктована еще и тем, что ряд причин также приводит к ухудшению функции трансплантированной почки и имитирует клинику криза отторжения. В мировой литературе все чаще стал

Фигурировать термин «псевдоотторжение» [Matas A. et al., 1976, 1977]. К факторам, вызывающим ухудшение функции трансплантата и симулирующим клинику криза отторжения, относятся гипергликемия, обструкция мочеточника, лимфоцеле со сдавлением трансплантата, рецидив основного заболевания, инфекционные осложнения.

Криз отторжения, развивающийся в раннем послеоперационном периоде, характеризуется обычно бурной клинической картиной, для которой характерны стойкая гипертензия, гипертермия, пик которой приходится на утренние и дневные часы, сокращение диуреза, болезненность в области трансплантата, неприятные ощущения в суставах. Пальпаторно можно отметить болезненность и увеличение размеров трансплантированной почки, повышение ее плотности.

В настоящее время определение концентрации креатинина и его клиренса остается одним из самых распространенных методов контроля за функцией трансплантированной почки и важным тестом в диагностике криза отторжения. Но этот метод не является строго специфичным. Определение активности некоторых энзимов крови и мочи более точно указывает на развитие данного осложнения. Таким ферментом является лизоцим (мурамидаза). Как показал наш собственный опыт и данные других авторов [Leemhis M. et al., 1972; Ravnskov U. et al., 1972; Thompson A. et al., 1977], определение уровня лизоцима в моче является тонким и достаточно надежным тестом. Этот энзим находится в клетках почечного эпителия и в норме практически не содержится в моче. Исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев повышение лизоцима в моче на 1—3 дня предшествует подъему уровня креатинина крови и снижению его клиренса. Увеличение активности лактатдегидрогеназы также свидетельствует об усилении деструктивных процессов в трансплантате и помогает в распознавании криза отторжения [Anderson et al., 1976].

Увеличение размеров трансплантата, наблюдающееся при развитии криза отторжения, стало возможным констатировать объективно благодаря ультразвуковой эхографии, которая находит все большее применение. Ценность этого метода заключается еще и в том, что он позволяет не только регистрировать общие размеры трансплантата, но и определить толщину коркового слоя. При отсутствии криза отторжения она превышает 1 см, при развитии данного осложнения ширина коркового слоя увеличивается в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза.

В диагностике кризов отторжения широкое применение нашли радиоизотопные методы исследования, в частности изотопная ренография с  $^{131}\text{I}$ -гиппураном и скintiграфия с диэтилтетраминпентауксусной кислотой, меченной  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (ДТПА). Ценность этих методов заключается в их простоте, небольшой лучевой нагрузке и высокой информативности. При необходимости эти исследования можно безопасно проводить 2—3 раза в день. Они позволя-

ют улавливать более тонкие нарушения функции канальцевого аппарата трансплантированной почки и диагностировать отторжение на раннем этапе его развития. Некоторые авторы считают, что при помощи ренографии и скинтиграфии возможна дифференциальная диагностика между гуморальной и клеточной формами отторжения [Dubovsky E. et al., 1977]. Широко применяется в диагностике данного осложнения исследование с  $^{125}\text{I}$ -фибриногеном [Quinian J. et al., 1975; Niederle P. et al., 1976].

Довольно трудную задачу представляет диагностика криза отторжения, развившегося на фоне анурии. Обычные методы диагностики: клиренс креатинина, определение экскреции натрия, падение диуреза оказываются в данном случае малопримемлемыми. В подобных ситуациях получают широкое применение изотопные методы. Параллельное исследование функции трансплантированной почки с помощью скинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ -гиппураном и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА позволяет на основании снижения кинетики гиппурана при стабильном характере кровоснабжения распознать криз отторжения [Salvatierra O. et al., 1974].

Клинически кризы отторжения, развивающиеся в отдаленном послеоперационном периоде, не проявляются столь бурной клинической картиной, характерной для раннего послеоперационного периода. Гипертония, увеличение размеров трансплантата и падение диуреза выражены не так резко, как при кризе раннего послеоперационного периода. Хроническое отторжение, развивающееся в отдаленные сроки наблюдения, характеризуется вялой клинической картиной и начинается как бы исподволь. Усиливается протеинурия, снижается величина клиренса креатинина, медленно нарастает концентрация азотистых шлаков крови, развиваются анемия и метаболический ацидоз.

При развитии криза отторжения иммунодепрессивное лечение интенсифицируется. Увеличивается доза перорально принимаемого преднизолона до 1—1,5 мг/кг, одновременно вводится внутривенно метилпреднизолон в дозе 750—1000 мг/сут 3—5 раз через день. В 15—20% случаев оказывается эффективным местное облучение области трансплантированной почки (3—4 сеанса по 150—250 рад). Необходимо подчеркнуть, что доза внутривенно вводимого преднизолона не должна превышать 6—7 г. Опыт показал, что при более высокой дозе кортикостероидов процент успешно подавленных кризов не повышается, а частота инфекционных осложнений значительно возрастает. Вопрос о продолжительности массивной стероидной терапии помогают решить результаты динамического исследования функции трансплантированной почки.

Таким образом, многоплановость клинических проявлений реакции отторжения делает своевременную диагностику этого осложнения чрезвычайно сложной. Использование комплекса клинических и лабораторных исследований в послеоперационном наблюдении за больными с пересаженной почкой позволяет не

только своевременно определить криз отторжения, но и контролировать интенсивность и эффективность иммунодепрессивной терапии.

### Осложнения после пересадки почки

Помимо специфических осложнений, вызванных иммунодепрессивными препаратами и реакцией отторжения, в посттрансплантационном периоде может также развиваться ряд хирургических и инфекционных осложнений.

К хирургическим осложнениям после пересадки почки относятся кровотечение из области артериального или венозного анастомоза, а также из забрюшинного пространства, тромбоз сосудов трансплантата, разрыв пересаженной почки, лимфорей. Процент таких осложнений довольно велик. Профилактика, диагностика и лечение хирургических осложнений имеют важное значение для успешного исхода операции пересадки почки.

Опасность кровотечения особенно велика у тех больных, которым в первые сутки необходимо проводить гемодиализ. Контролировать начало кровотечения из забрюшинного пространства помогает оставленный в нем дренаж. Кровотечение вследствие разрыва трансплантата наблюдается, как правило, спустя 3 сут и более после операции. Частота разрывов достигает 10%. Диагноз разрыва трансплантата основывается на клинике «внутреннего кровотечения» и возникновения болезненности в области пересаженной почки. Чаще всего разрыв возникает на протяжении первых 1—2 нед после операции, но иногда указанное осложнение развивается через 1—1½ мес. Вопрос о том, следует ли ушивать небольшой разрыв или все же удалять пересаженную почку, дискуссионен. Во ВНИИКиЭХ только один трансплантат после ушивания функционировал в течение года. Во всех остальных случаях наблюдались повторные разрывы в других местах почки, что вынуждало в конце концов удалять пересаженную почку.

Кровотечения из артериального или венозного анастомоза наблюдаются чрезвычайно редко; чаще всего они носят аррозивный характер и возникают при нагноении раны. Тромбоз артериального или венозного анастомоза в раннем послеоперационном периоде встречается также крайне редко и является следствием грубых технических погрешностей. Методом выбора в диагностике указанного осложнения на сегодняшний день является непрямая радиоизотопная ангиография (сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА). Отсутствие сцинтиграфического изображения указывает на отсутствие магистрального кровообращения в трансплантате.

Урологические осложнения, по данным большинства авторов [Мартынова Н. В., 1974; Smollev J. et al., 1977], встречаются в среднем у 8—10% больных и сопровождаются довольно высокой лабильностью. Чаще всего причинами их возникновения явля-

ются несостоятельность пузырно-мочеточникового или мочеточнико-мочеточникового анастомоза, а также некроз стенки мочеточника или лоханки. Образование свища и мочевого затека чрезвычайно опасно и требует в большинстве случаев немедленного хирургического вмешательства, направленного на реконструкцию анастомоза. Консервативная тактика должна применяться лишь в тех случаях, когда имеется полная уверенность в том, что свищ обусловлен небольшим дефектом в области уретероцистоанастомоза. Длительное дренирование мочевого пузыря и активная аспирация мочи из раны в этих случаях могут привести к закрытию свища.

Острая непроходимость мочеточника пересаженной почки может быть обусловлена рядом причин: основными из них являются обтурация мочеточника сгустком крови или перегиб его. Иногда это осложнение может быть следствием технических дефектов наложения анастомоза.

Развитие хирургических и урологических осложнений после аллотрансплантации почки зависит не только от дефектов хирургической техники, но и от состояния больного, его тканей. Немалую роль играет токсичность иммунодепрессивных препаратов. Диагностику этих осложнений трудно и особенно важна потому, что большинство из них дает сходную с реакцией отторжения клиническую и биохимическую картину. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо использовать весь комплекс перечисленных современных методов.

Основным фактором, способствующим развитию инфекционных осложнений у больных после пересадки почки, является длительная иммунодепрессивная терапия, подавляющая не только трансплантационный иммунитет, но и сопротивляемость организма реципиента инфекции. К основным инфекционным осложнениям относятся сепсис, нагноение послеоперационной раны, пиелонефрит трансплантированной почки. Сепсис является причиной смерти 6—8% больных. Немаловажную роль в развитии гнойных осложнений играют собственные источники инфекции: воспалительный процесс в полости рта, миндалин, инфекция мочевых путей. Стероиды способствуют генерализации инфекции, вследствие чего важно проводить санацию больных в предтрансплантационном периоде.

Успешная антибиотикотерапия инфекционных осложнений невозможна без идентификации патогенного микроорганизма и определения спектра его чувствительности. Часто микрофлора бывает чувствительна к антибиотикам, оказывающим нефротоксическое действие (антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспорины), поэтому дозировку препарата надо особенно тщательно коррелировать в зависимости от функции трансплантированной почки, чтобы избежать накопления в организме токсической концентрации антибиотика.

Пиелонефрит трансплантированной почки развивается у 20—45% больных, причем в раннем послеоперационном периоде он

возникает несколько реже, чем в отдаленном. В трансплантированную почку инфекция проникает двумя путями: гематогенным и восходящим. Иногда пиелонефритом могут быть поражены почки донора. Острый пиелонефрит с выраженной гипертермией и ознобом наблюдается редко; чаще всего он проявляется лейкоцитурией и бактериурией. Лечение пиелонефрита пересаженной почки связано с большими трудностями. Предпочтительно сочетание антибиотиков с учетом характера микрофлоры и спектра ее чувствительности и антисептиков (5-НОК, невига-мон, фурагин). Посевы мочи желательно производить регулярно с периодичностью в 5—6 дней, так как под влиянием антибак- териального лечения характер микрофлоры может меняться, что требует коррекции проводимой терапии.

### Отдаленный послеоперационный период

В мировой литературе существует мнение, что устойчивое иммунологическое равновесие между трансплантированным орга- ном и организмом реципиента устанавливается в течение 3 мес после операции, поэтому 4-й месяц можно считать началом отдаленного послеоперационного периода. При несложном тече- нии он характеризуется стабильной функцией трансплантиро- ванной почки и нормальными показателями гомеостаза.

В отдаленном периоде при бескризовом течении иммуноде- прессивная терапия носит стабильный характер: доза преднизо- лона не превышает 10—15 мг/сут, доза имурана (азатиопри- на) — 150—200 мг/сут, поскольку в этот период число лейкоци- тов периферической крови носит стабильный характер.

Кризис отторжения в отдаленном периоде развиваются реже и не носят такого выраженного характера, как в раннем после- операционном. Отдаленному периоду более свойственно хрони- ческое отторжение, наблюдающееся у 40,8% больных. Оно ха- рактеризуется латентным течением и начинается исподволь: появляется или усиливается протеинурия на фоне стабильной функции трансплантированной почки, затем происходит сниже- ние величины с последующим повышением концентрации азоти- стых шлаков крови. Тактика лечения отторжений, развивающих- ся в отдаленном посттрансплантационном периоде, та же, что и при кризах отторжения раннего послеоперационного периода.

К числу наиболее часто встречающихся осложнений отдален- ного посттрансплантационного периода следует отнести пиело- нефрит пересаженной почки, стероидную остеодистрофию, ин- фаркт миокарда, стеноз артерии трансплантата, диабет, имура- новый гепатит. Пиелонефрит трансплантированной почки разви- вается в отдаленном послеоперационном периоде в 29% случаев при пересадке почки от трупа и в 6,8% случаев при пересадке почки от живого родственного донора (данные ВНИИКиЭХ). Принципы лечения данного осложнения те же, что и в раннем послеоперационном периоде, т. е. сочетание антибиотиков с уро- септиками.

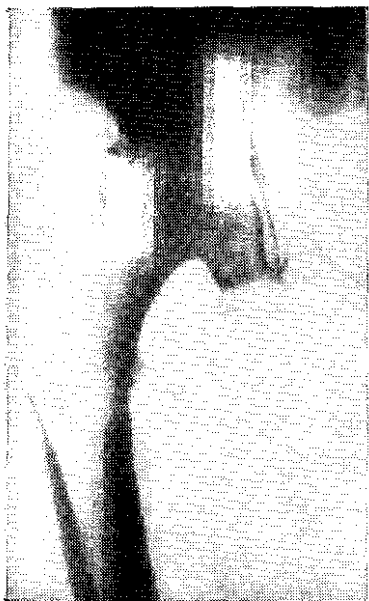


Рис. 39. Стероидная остеодистрофия головки бедренной кости.

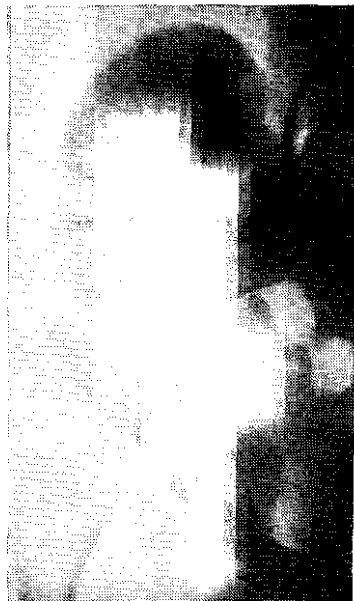


Рис. 40. Стеноз артерии пересаженной почки через 2½ года после пересадки.

Стероидные дистрофии наблюдаются у 8,23% больных и характеризуются болями в области тазобедренных суставов. На рентгенограммах отмечается повышенная порозность костной ткани, особенно в области эпифизов (рис. 39). Назначение препаратов кальция, альмагеля, стероидных анаболических и кальциферола дает значительный клинический и рентгенологический эффект.

Инфаркт миокарда встречается значительно реже. По данным ВНИИКиЭХ развитие его наблюдалось только у 2 больных из 522. В обоих случаях наступила смерть в результате острой сердечной недостаточности. На вскрытии обнаружен мелкоочаговый инфаркт миокарда и обширный трансмуральный инфаркт боковой стенки левого желудочка.

Токсический гепатит с гипербилирубинемией развился в 4—5% случаев. Течение этого осложнения иногда носит рецидивирующий характер и может привести к атрофии печени. Лечение имуранового гепатита заключается прежде всего в отмене токсического агента и назначении гепатотропной терапии (аскорбиновая кислота, 40% раствор глюкозы внутривенно, липамид, но-шпа и др.).

Стеноз артерии трансплантированной почки, по данным ВНИИКиЭХ, наблюдался в 2% случаев в отдаленные сроки после пересадки почки (рис. 40). Характерны для данного ослож-



нения наличие систолического шума над областью пересаженной почки, стойкая гипертония и прогрессирующее снижение функции трансплантата. Успешная реконструктивная операция приводила к снижению артериального давления почти до нормальных цифр и улучшению функции трансплантированной почки.

Несовершенство иммунодепрессивной терапии не дает возможности получить абсолютную толерантность организма реципиента к трансплантированному органу даже в отдаленном послеоперационном периоде, в результате чего наступает гибель трансплантатов вследствие отторжения. Лечебная тактика в таких ситуациях сводится к удалению трансплантированной почки и переводу больного на хронический программный гемодиализ. Проводится подготовка к повторной пересадке почки, что позволяет продлить жизнь больного еще на несколько лет. Считается, что повторную пересадку следует производить не ранее чем через 1—1½ мес после удаления первого трансплантата. Накопленный мировой опыт повторных трансплантаций и опыт центра трансплантации ВНИИКиЭХ показал, что результаты повторных пересадок почки не уступают первичным трансплантациям.

При осуществлении повторных пересадок возникает ряд вопросов: 1) каковы показания и противопоказания к повторным трансплантациям; 2) каковы особенности предоперационной подготовки больных и всегда ли следует удалять первый трансплантат; 3) улучшает или ухудшает предшествующая длительная иммунодепрессивная терапия приживление пересаженных почек.

Накопленный опыт клинической трансплантологии позволил добиться улучшения результатов пересадки почки и в настоящее время известны сроки выживания больных до 20 лет с хорошей функцией трансплантата. Данные регистрационного центра свидетельствуют о том, что годовая выживаемость после пересадки почки от трупа составляет 50—55%, от живого родственного донора — 65—75%. ВНИИКиЭХ располагает опытом 522 пересадок почки от трупа (470) и от живого родственного донора (52). Наибольшая продолжительность наблюдения за больным с функционирующим трансплантатом от трупа — 12½ лет, от живого родственного донора — 13½ лет.

В заключение необходимо подчеркнуть, что пересадка почки является в настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных в терминальной стадии ХПН. Опыт пересадки почки имеет большое практическое и теоретическое значение в развитии проблемы пересадки органов в целом. Трансплантация почки представляет собой на сегодняшний день сложную и во многом нерешенную проблему. Важной задачей ближайшего будущего является разработка новых, более эффективных и целенаправленных и менее токсичных методов подавления трансплантационного иммунитета, совершенствование методов подбо-

ра пар донор — реципиент, улучшение методов диагностики кризов отторжения. Можно надеяться, что успешное решение этих и ряда других проблем позволит в ближайшее время достичь значительных успехов в проблеме клинической трансплантологии.

## Глава 14

### НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Среди больших клинических синдромов, сохраняющих самостоятельное значение в клинике внутренних заболеваний вообще и в нефрологии в частности, особое положение занимает нефротический синдром (НС).

Нефротический синдром (современный термин, по существу аналогичный прежнему понятию «нефроз») представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, слагающийся из массивной протеинурии (50 мг на 1 кг массы тела, т. е. 3,5—5 г/сут и более) и нарушений белково-липидного и водно-солевого обмена, которые проявляются гипоальбуминемией ( $<3$  г/100 мл), диспротеинемией, гиперлипидемией, липидурией, а также отеками степени анасарки с водянкой серозных полостей.

История вопроса о НС насчитывает более 70 лет. В настоящее время термин «НС» получил мировое признание, почти полностью заменив в специальной литературе старый термин «нефроз». В 1968 г. НС был введен в номенклатуру болезней ВОЗ, в которой сохранил свое значение и при очередном ее пересмотре (1977, 1978). Однако и старый термин «нефроз», введенный в практику в 1905 г. F. Müller, еще не полностью утратил свое значение. Он находит употребление среди патологоанатомов, особенно применительно к амилоидозу почек, и среди педиатров, многие из которых оперируют термином «липидный нефроз». Последний официально закреплен в современной классификации болезней почек для обозначения первичного (без какой-либо известной причины) НС у детей и, реже, у взрослых, развивающегося на основе минимальных клубочковых изменений. Основанное F. Munk, F. Volhard и Th. Fahr (1913—1916) учение о липоидном нефрозе как о дегенеративном изменении канальцевого эпителия нашло продолжение в подобном толковании многих форм поражения почек, развивающихся в связи с токсическими и некротическими их повреждениями («нефроз токсический», «нефроз миоглобинурический», «нефроз парапротеинемический» и др.). В настоящее время эти формы поражения почек относят к группе нефропатий с уточнением их этиологической специфичности, или к группе ОПН с указанием наличия некротических изменений той или иной локализации («ОПН с канальцевым некрозом» или «ОПН с некрозом коркового или мозгового слоя почек») и т. д.

Имеющиеся в литературе немногочисленные данные о частоте случаев НС среди населения отдельных стран указывают на преимущественное поражение этим заболеванием детей в возрасте от 2 до 5 лет и взрослых от 17 до 35 лет. Наряду с этим описаны случаи НС и в более ранние сроки жизни—у новорожденных, а также в очень пожилом и старческом возрасте (85—95 лет). При этом заболеваемость НС в относительных цифрах к населению соответствующих возрастных групп снижается от 180 новых случаев НС на 100 000 детского населения до 5 лет к 7,5 на 100 000 детей старше 5 лет и к 0,9 100 000 взрослого населения (Великобритания, 1955—1969). Преобладание мужского или женского пола среди больных с НС связано с характером основного заболевания. Например, среди больных системной красной волчанкой и НС больше молодых женщин, а среди больных с НС на почве хронических легочных заболеваний или остеомиелита преобладают мужчины.

НС подразделяют на первичный и вторичный. Первичный НС развивается при заболеваниях собственно почек. К ним относятся все морфологические типы гломерулонефрита Брайта (см. *Морфологическая классификация ГН*), в том числе липоидный нефроз, идиопатическая мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, врожденный, семейный НС, нефропатическая форма первичного амилоидоза. Эти заболевания—наиболее частая причина НС в терапевтической или нефрологической клинике. Вторичный НС встречается реже (~25% всех случаев НС), хотя группа обуславливающих его заболеваний весьма многочисленна. Среди них коллагенозы (системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия), системные васкулиты—геморрагический васкулит, ревматизм, ревматоидный артрит. К болезням, связанным с инфекционным началом, относятся септический эндокардит, хронические воспалительные и нагноительные заболевания (пневмонии—абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелиты), туберкулез, сифилис. Особую группу заболеваний—причин НС, важную для некоторых регионов Земного шара, составляют паразитарные болезни (малярия, шистосомоз, трипаносомоз). Из болезней вирусной этиологии все чаще описываются в литературе гепатит с персистирующим HB<sub>s</sub>-антигеном и цирроз, течение которых на определенных этапах может осложниться ГН и НС. Более редкими причинами НС являются болезни крови (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь, серповидноклеточная анемия и др.), тромбозы вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены с развитием мембранозной или мембранозно-пролиферативной нефропатии с НС; опухоли различной локализации; аллергические (атопические) заболевания типа поллинозов, пищевой идиосинক্রазии (молоко), аллергии на косметические средства, непереносимость лекарств (препараты висмута, ртути, золота), противоэпилептические средства, например, триметадион, D-пеницилламин, антилимфо-

цитарный глобулин, гидрокортизон-сукцинат натрия и др.). Вторичный НС может развиваться и у больных с нефропатией беременных, а также при сахарном диабете (на почве диабетического гломерулосклероза).

Сравнительно недавно были описаны случаи НС при таких редких заболеваниях, как диффузный зоб (болезнь Грэвса), парциальная липодистрофия, хондроитин-6-сульфатный мукополисахаридоз, болезнь ногтевых пластинок (Nail Patella Syndrome).

В течение ряда лет дискутируется вопрос о возможностях и механизмах развития НС при пиелонефрите. Некоторые авторы [Black J. et al., 1965; Lam C. et al., 1969] полагали, что в этих случаях играют роль бактериемия и иммунный ответ на антигены микробов (чаще стафилококка). Р. Kincaid-Smith (1975) высказала предположение о развитии вторичного к пиелонефриту аутоиммунного ГН типа Геймановского. В трансплантационных отделениях определенную проблему составляет развитие ГН в почечном аллотрансплантате, нередко с рецидивом НС.

Морфологической основой НС при вторичном его характере могут быть специфическая нефропатия (волчаночная, ревматоидная и др.), амилоидоз почек (этот вариант нефропатии типичен для периодической болезни), ГН или сочетанная патология (как при узелковом периартериите). Поэтому гистологическая картина при световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии всегда отражает не только признаки самого НС, но прежде всего изменения, свойственные названным нефропатиям (см. *Морфология отдельных нефропатий*). Таким образом, при вторичном НС имеется более сложное, чем при первичном, иерархическое взаимоотношение патогенетических механизмов: основного заболевания, той или иной нефропатии и НС, который в любом случае находит отражение в клиническом и патологоанатомическом диагнозах.

Помимо человека, НС может развиваться и у некоторых видов животных. Так, случаи спонтанного НС на почве ГН, системного васкулита или амилоидоза описаны у некоторых линий мышей, крыс, у кошек, обезьян и собак. Наряду с этим хорошо изучены экспериментальные модели НС, вызываемые такими веществами, как сульфат индия, хлорид ртути, N-H'-диацетилбензидин, пробенцид, аминокнуклеозид пуриноина, гетерологичная нефротоксическая сыворотка или глобулин (нефрит Мазуги), яичный альбумин, бычий сывороточный альбумин с адьювантом Фрейнда или последний в сочетании с антигенами базальных мембран клубочков (нефрит Геймана), капиляцев или их шеточной каймы [Mazugi M., 1934; Heymann W. et al., 1962; Naruse T. et al., 1978; Bernaudin J. et al., 1979; Heikki H. et al., 1979; Arisz L. et al., 1979, и др.].

Большинство из обуславливающих НС заболеваний возникает на иммунной основе, т. е. вследствие осаждения в органах (прежде всего в почке) иммунных комплексов, фракций активированной классическим и (или) альтернативным путем системы комплемента, либо в результате взаимодействия антител с антигенами базальной мембраны капилляров клубочков с сопутствующими нарушениями клеточного иммунитета. Последние

проявляются в реакциях органоспецифической гиперчувствительности замедленного типа и в ослаблении контролирующего пула Т-лимфоцитов. Иммунные механизмы активируют гуморальные и клеточные звенья воспалительной реакции с развитием сосудистой проницаемости, клеточной эмиграции, фагоцитоза, дегрануляции лейкоцитов с освобождением при этом лизосомальных ферментов, способных повреждать структуры тканей. Антигены, входящие в состав иммунных комплексов при НС, могут быть экзо- и эндогенными. К экзогенным относятся антигены бактериальные, вирусные, паразитарные, медикаментозные, пищевые, пыльца растений, соединения тяжелых металлов и пр. Эндогенными антигенами при ряде заболеваний могут стать тиреоглобулин, ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, криоглобулины, белки опухолевого происхождения и др. Антитела к этим антигенам в большинстве случаев принадлежат к классу IgM или одновременно к нескольким классам иммуноглобулинов: IgG + IgM; IgG + IgM + IgA и др.

Величина иммунных комплексов зависит от характера антигена и связанных с ним антител. Малые комплексы обычно содержат избыток антигенов и растворимы (они вызывают сывороточную болезнь). Большие комплексы, относительная молекулярная масса которых больше 50 000, содержат избыток антител, легко депонируются в стенках сосудов органов, в том числе почек, вызывая развитие вторичных воспалительных реакций (нефропатии). Степень поражения органа зависит от концентрации комплексов, их состава и продолжительности антигенной стимуляции. Особое значение в процессе развития иммунокомплексного нефрита (НС) имеет неспособность организма удалять из почек депонировавшиеся в них иммунные комплексы [Larsen S., 1979]. Главная причина этого, как предполагают S. Cohen и соавт. (1979), состоит в функциональной недостаточности мезангиума клубочков.

Однако не все заболевания, осложняющиеся НС, имеют доказанный иммунный генез. Так, пока еще не ясен патогенез липоидного нефроза, врожденного НС финского типа (редкое семейное аутосомно-рецессивное заболевание), НС при таких генетически обусловленных болезнях, как мукополисахаридоз или болезнь ногтевых пластинок. В последние годы делаются попытки выяснить иммуногенетические аспекты патогенеза НС различного происхождения. Проведенное рядом авторов типирование по системе HLA больных с НС показало существенное преобладание определенных антигенов этой системы гистосовместимости при ряде нозологических форм НС: при НС на почве геморрагического васкулита преобладал HLA-BW35, среди больных с атопическим НС у большей половины выявляли HLA-B12, при системной красной волчанке — HLA-B8. Однако корреляций между клиническими, иммунологическими признаками НС и теми или иными антигенами системы HLA выявлено не было [Thomson P. et al., 1976; Scherak O. et al., 1978]. По-видимому,

еще не раскрытый метаболический патогенез имеют и некоторые экспериментальные модели НС: НС у крыс на почве алиментарной гиперлипидемии [Jennings I. et al., 1966], синдром Фанкони, вызываемый малеиновой кислотой, а также НС собак, развивающийся после введения в почечную вену 24% раствора мочевины [Sadowski I. et al., 1978]. В условиях последней модели НС массивная протеинурия появлялась вслед за слиянием и деструкцией отростков подоцитов в виде ножек и признаками внутрисосудистой коагуляции при отсутствии иммунных депозитов и каких-либо других изменений базальных мембран клубочковых капилляров.

Если иммунологическая концепция патогенеза применима для большинства нозологических форм нефропатий, течение которых осложняет НС, то механизмы большой потери белка почками (нефротическая протеинурия) нельзя признать выясненными окончательно. За 70 лет не одна концепция общего патогенеза НС пришла на смену другой. Определенными этапами в эволюции представлений о патогенезе НС являются следующие концепции: обменно-дискразическая [Munk F., 1916], эндокринной недостаточности [Epstein A., 1917; Falk W., 1958, и др.] и иммунологическая. Последняя концепция продолжает интенсивно разрабатываться, постоянно обогащаясь все новыми ценными фактами. Однако иммунологическая концепция в большей мере относится к патогенезу самих гломерулонефропатий, чем к НС. Это сомнение подтверждается хорошо известным фактом, что ГН с доказанным иммунокомплексным или связанным с образованием антител генезом, далеко не всегда сопровождаются развитием НС и могут протекать с клинической картиной умеренно выраженного мочевого синдрома, изолированного или в сочетании с артериальной гипертонией.

На основе обобщения опубликованных в литературе данных об изменении структуры и функции капиллярной петли клубочка при различных формах НС сформулирована так называемая метаболическая (или физико-химическая) концепция патогенеза НС [Полянцева Л. Р., 1972]. В последующие годы благодаря использованию новых электрофизиологических методов исследования функций почек, в частности микроэлектродного измерения внутриклеточной концентрации ионов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ ,  $H^+$ ) и электрохимического градиента натрия через мембрану клеток канальцев, выявлен постоянный электрический заряд стенки капиллярной петли клубочка и получено много данных, по-новому освещающих механизм большой протеинурии [Morel F., 1978; Khuri R., 1979; Voulpaer E., 1979; Kreisberg J. et al., 1979 и др.], и подтверждающих физико(электро)-химическую концепцию патогенеза НС.

Повреждение клубочков почек и массивная протеинурия приводят к возникновению большого количества вторичных, но тем не менее важных, симптомов НС, в комплексе формирующих клиническую картину этого состояния, влияющих на его течение

и исход, требующих в зависимости от степени их выраженности дифференцированного подхода к выбору медикаментозных средств терапии.

В общем виде патогенез НС (по W. Walker) приведен на схеме 1.

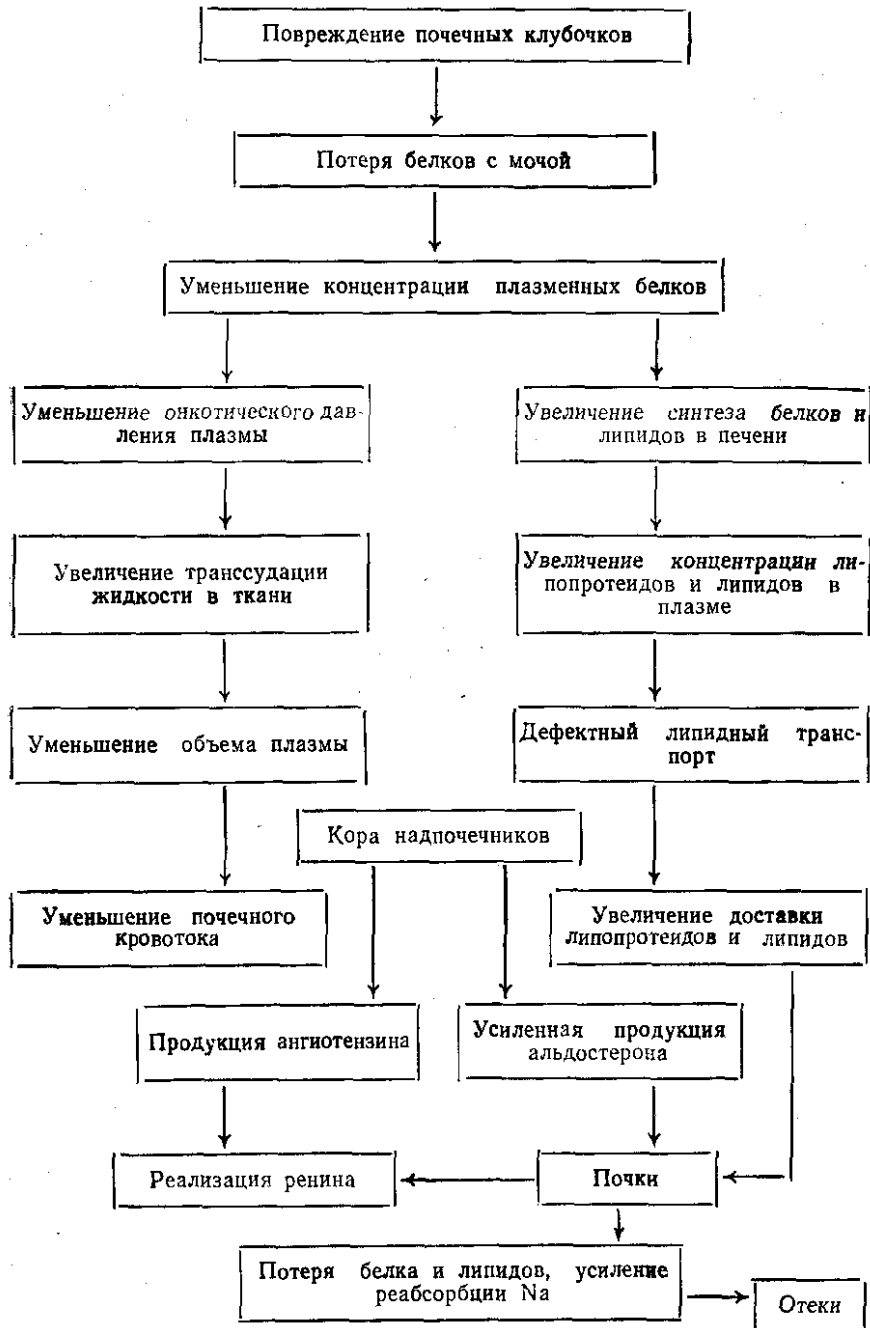
### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ И ИХ ПАТОГЕНЕЗ

Ведущий симптом НС — большая протеинурия, достигающая или превышающая 50 мг на 1 кг массы тела больного [Habib R. et al., 1979]. При использовании иммунохимических методов исследования в моче здорового человека обнаруживаются различные белки: преальбумин, альбумин,  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha$ -липопротеин, сидерофилин, церулоплазмин, гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG. Эти белки не только фильтруются через клубочки, но частично могут появляться в моче в связи с тубулярной секрецией, а также из погибших клеток мочевых путей. Суммарное их количество в суточной моче незначительно (менее 0,033 г/л) и обычными методами (рефрактометрическим, нефелометрическим) не определяется [Рябов С. И., 1975; von Budde E., 1975]. При НС суточная протеинурия может достигать 20—50 г и более в сутки. При этом количество экскретируемого белка не зависит от морфологического типа ГН, будучи, как правило, более значительным при липоидном нефрозе (или минимальных изменениях клубочков) и фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе, чем при фибропластическом диффузном нефрите. В связи с этим по количеству белка в моче судить о прогнозе нецелесообразно.

Белки, выделяемые при НС с мочой, плазменного происхождения. Их иммунохимические свойства одинаковы [Lang B. et al., 1979]. Однако в последние годы установлено, что от 2 до 20% составляют полимеры альбумина. Иммунологическими методами показано, что в моче преобладают ковалентно S—S-связанные полимеры альбумина и ко-полимеры, включающие IgA и  $\alpha_1$ -антитрипсин, а также нековалентно связанные полимеры [Boeskin W. et al., 1977]. Максимальные количества полимеризованного альбумина определяли у больных с минимальными изменениями, хорошо реагировавших на терапию иммунодепрессантами. Помимо нефротической формы нефрита, подобные изменения установлены у больных волчаночным нефритом: относительная молекулярная масса альбумина их мочи составляла за счет связывания нингидринреагирующих веществ 90 000, тогда как у здоровых лиц — 68 000 [Woch B., 1977]. Предполагается, что аномально повышенная связывающая активность альбумина мочи обусловлена изменением конформации его молекулы при прохождении через клубочковый фильтр.

Состав белковых фракций мочи, определяемых методом электрофореза на бумаге, в полиакриламидном или крахмаль-

Схема 1  
ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА





ном геле, качественно близок при НС таковому сыворотки крови, но отличается в количественном отношении. Так, в моче при максимальном количестве альбумина относительно увеличено содержание  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -глобулинов и понижено, иногда до следов, количество  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов. При оценке протеинурии у больных с НС придается значение степени ее селективности. По J. Traeger и соавт. (1965), селективная протеинурия характеризуется наличием в моче белков с относительной молекулярной массой меньше 85 000 (альбумин, сидерофилин, серомукоид, трансферрин,  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -гликопротеины). Неселективная протеинурия обусловлена прохождением в мочу всех плазменных фракций без различия молекулярной массы. В геле и при иммуноэлектрофорезе белков мочи  $\gamma$ -глобулины и  $\alpha_2$ -макроглобулин дают четкие полосы и их наличие рассматривается как важный признак неселективности. Существуют и другие подходы к оценке селективности — по отношению клиренса  $\alpha_2$ -макроглобулина или IgM к клиренсу трансферрина (высокая селективность при коэффициенте больше 1%, умеренная — в пределах 1—10%, низкая — больше 10%). Считается, что селективность определяет благоприятный прогноз, хотя полной корреляции ее с морфологическим типом ГН (нефропатии), в частности, с наличием фибропластических изменений, при НС нет [Ратнер М. Я. и др., 1977]. Кроме того, прогнозирование течения НС по степени селективности следует проводить осторожно, так как по нашим совместно с Т. А. Александровской наблюдениям, селективность и неселективность протеинурии — состояния взаимнообратимые.

Среди экскретируемых с мочой белков при НС выявляются в значительном количестве различные ферменты: трансамидиназа, лейцинаминопептидаза, кислая фосфатаза,  $\beta$ -глюкуронидаза, N-ацетилглюкозаминидаза и др. Их активность в моче в десятки и даже сотни раз выше, чем в моче здоровых людей или больных с латентной формой нефрита. Выраженность ферментурии при НС отражает активность процесса в почках, тяжесть поражения нефрона, особенно эпителия извитых канальцев, высокую проницаемость клеточных мембран и мембран клубочковых капилляров. Кроме этих белков, в моче больных с НС определяется до пяти электрофоретических фракций гликопротеидов и 2—3 фракции липопропротеидов, в частности липопропротеиды высокой плотности. В составе их находятся аполиппропротеид-А и АПО-С<sub>II</sub> [Staprans I. et al., 1976]. АПО-С<sub>II</sub> представляет собой первичный активатор липопропротеидной липазы. Так как этот белок поступает в мочу частично связанным с альбумином, то при массивной альбуминурии возникает зависящее от нее понижение общего пула АПО-С<sub>II</sub> в русле крови. Это ведет к снижению липопропротеидной липазы и клиренса липопропротеидов низкой и очень низкой плотности — одна из причин возникновения гиперлипопропротеидемии. Характерна для НС и гипераминацидурия, особенностью которой зависят от основного заболевания.

**Гипопротеинемия** — постоянный симптом НС. Общий белок крови снижается до 40—30 и даже 27 г/л, в связи с чем онкотическое давление плазмы падает с 30—40 до 10—15 см вод. ст. В происхождении гипопротеинемии, помимо потери белков с мочой, играют роль и усиленный катаболизм их, в частности альбумина, IgG и др., перемещение белков во внесосудистые пространства. При развитии больших (до 10—20 кг массы тела) отеков из плазмы в отечную жидкость переходит более 30 г белка. Дополнительное значение имеют потери белков через кишечник и снижение синтеза отдельных белков.

**Диспротеинемия**, неизменно сопутствующая гипопротеинемии, выражается в резком уменьшении концентрации альбумина в сыворотке крови (до 8—10, чаще до 25 г/л), повышении  $\alpha_2$ - (от 12 до 56—74%) и  $\beta$ -глобулиновых фракций. Содержание  $\gamma$ -глобулинов чаще снижено, хотя при некоторых нефропатиях (волчаночный нефрит, узелковый периартериит, амилоидоз) может быть и повышено. В  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции увеличено содержание гаптоглобинов и  $\alpha_2$ -макроглобулина. Это обусловлено их избирательной задержкой в русле крови в связи с большой молекулярной массой, снижением катаболизма и, возможно, повышенным синтезом. Учитывая свойства  $\alpha_2$ -макроглобулина как поливалентного ингибитора протеаз крови (плазмина, тромбина, калликреина), его способность связывать некоторые гормоны (инсулин, гормон роста и др.), можно полагать, что повышение или понижение концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулина может способствовать различным изменениям гуморальных систем гомеостаза.

В прямой зависимости от количества гаптоглобинов и простатогландина Е находится содержание фибриногена, синтез которого при большинстве форм НС повышен. При выраженном НС изменяется соотношение содержания в крови и основных классов иммуноглобулинов: уменьшается концентрация IgA и IgG и повышается уровень IgM (возможно, вследствие селективной его задержки в сосудистом русле). Определенный вклад в патогенез гипо- и диспротеинемии вносит гипоаминацидемия. Особенно значительно снижена концентрация таких свободных аминокислот, как аспарагиновая, изолейцин, лейцин, тирозин. Коэффициент фенилаланин/тирозин значительно повышается. Эти изменения находятся в прямой зависимости от тяжести НС [Мирнова И. С. и др., 1974]. Гликопротеиды сыворотки крови характеризуются при электрофоретическом исследовании  $\alpha_2$ -гликопротеидным пиком и снижением гликопротеидов в  $\alpha_1$ -глобулиновой фракции.

**Гипоальбуминемия** — ключевой признак диспротеинемии, обуславливающий снижение уровня общего белка сыворотки крови, что подтверждается высокой корреляционной связью этих двух показателей. Важное значение гипоальбуминемии определяется и онкотическим давлением, зависящим от концентрации альбумина, и его транспортной функцией в отношении гидро-

фобных и гидрофильных, органических и неорганических, кислотных и основных веществ, а также многих лекарственных препаратов. Энергия связи между альбумином и ионами зависит от электрического поля в соответствующих местах. Связывание альбумином переносимых веществ способствует удержанию их в интраваскулярном, а затем и в интерстициальном пространствах, регулирует транскапиллярный обмен транспортируемых веществ, осуществляет дезинтоксигирующую функцию. Так, взаимодействие сывороточного альбумина со свободными и жирными кислотами предохраняет организм от их токсического влияния.

При НС эти функции альбумина ослабевают. С этой точки зрения НС является «приобретенной болезнью недостатка белков-переносчиков» [Черер С. И., 1975]. Основной причиной гипоальбуминемии при НС является повышенная фильтрация альбумина через проницаемый клубочковый барьер, прежде всего в местах потери анионов капиллярной стенки, при неполной его реабсорбции в канальцах. Большое значение имеет также переход альбумина в отечную жидкость, особенно при наличии значительных полостных отеков (концентрация альбумина в абдоминальном и плевральном транссудатах колеблется, по нашим данным, от 1 до 5 г/л).

Соотношение потери альбумина с мочой и через кишечник демонстрируют радиологические исследования. После введения больным с НС альбумина, меченного  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , за 2 сут с мочой выделялось около 60—72% радиойодальбумина, тогда как потеря его через кишечник составляла лишь 0,5—0,6% [Садулаев Л. Ш., 1978]. Помимо факторов усиленной потери и перераспределения, в патогенезе гипоальбуминемии играет роль и усиленный катаболизм этого белка. Основным местом катаболизма является эпителий канальцев почек [Jensen H., 1971]. Сведения о состоянии синтеза альбумина при НС противоречивы.

**Гиперлипидемия** — яркий, но не обязательный признак НС. Встречаются случаи так называемого бесхолестеринового НС, например при подостром нефрите, сочетании НС с ХПН, так называемые псевдонепротические формы волчаночного нефротического синдрома. Однако частота их не превышала 13% среди наблюдавшихся нами 620 больных с НС. У остальных больных выявлялась гиперлипидемия различной степени выраженности. Наиболее закономерно повышение содержания в сыворотке крови холестерина (до 52 ммоль/л), триглицеридов (до 44 ммоль/л), фосфолипидов (до 646 ммоль/л), а также дислипидемия (чаще соответствующая IIa, IIb и IV типам первичных гиперлипидемий по классификации Фредриксона). При этом обычно находят увеличение концентрации липопротеидов низкой и очень низкой плотности при нормальном или пониженном количестве липопротеидов высокой плотности [Разбойников Св. и др., 1975; Джумаев Д. С., 1977]. Недавно у больных с НС были установлены изменения состава всех фракций липопроте-

теидов. По сравнению с нормой они содержат больше фосфолипидов, но меньше белка. Наиболее выражены были изменения в составе липопротеидов очень низкой и умеренно низкой плотности. Последние были особенно богаты эстерифицированным холестерином и фосфолипидами. E. Gherardi и соавт. (1977) полагают, что прогрессивное накопление липопротеидов очень низкой плотности связано с дефектом трансформации их в липопротеиды умеренной плотности.

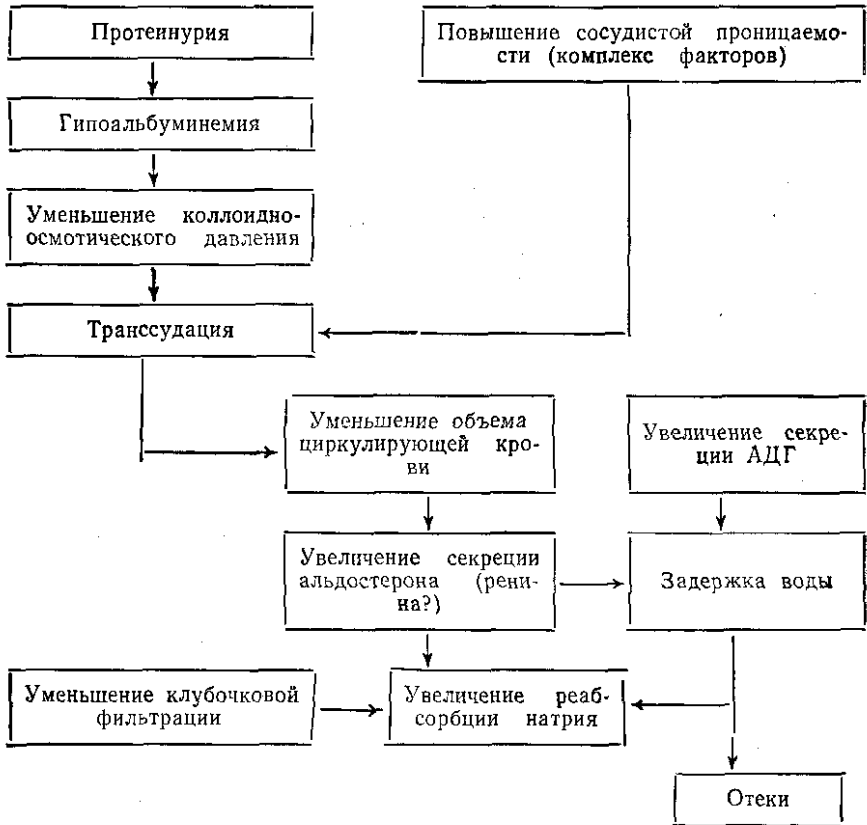
В целом гиперлипидемия при НС связана с рядом причин: усиленным синтезом и задержкой липопротеидов в сосудистом русле как высокомолекулярных веществ, усиленным синтезом холестерина в печени, пониженным его катаболизмом вследствие резкого снижения в крови уровня лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, в больших количествах выделяющейся с мочой, снижением активности липопротеидлипазы и нарушением метаболической функции почек [Никифорова Н. В., 1967; Campanacci L. et al., 1973; Shafrir E. et al., 1979]. Вследствие измененного катаболизма холестерина в печени и гипопротеидемии в крови повышено содержание свободных, неэстерифицированных, жирных кислот (НЭЖК). Преимущественное значение при этом имеет снижение связывания их альбумином вследствие гипоальбуминемии: в норме одна молекула альбумина связывает 7 молекул НЭЖК [Boizano K. et al., 1971]. В тесной связи с гиперлипидемией находится симптом липидурии, которая определяется по наличию жировых цилиндров в моче (иногда свободно лежащего жира) или внутри слущенного эпителия. Липидурия хорошо диагностируется с помощью поляризационного микроскопа.

## ОТЕКИ

Патогенез нефротических отеков сложен и складывается из ряда патофизиологических механизмов. Несомненна роль гипопротеинемии и гипоальбуминемии. Однако один этот фактор не имеет решающего значения, о чем говорят наблюдения над врожденной гипоальбуминемией, никогда не сопровождающейся отеками. Очевидно, для их возникновения вслед за снижением белка крови необходимо включение других механизмов. Такими механизмами последовательно признаются снижение онкотического давления сыворотки крови, уменьшение объема циркулирующей крови, нарушение сосудистой проницаемости в сторону ее повышения для воды и в меньшей мере для белков (за счет активности фермента гиалуронидазы, гипокальциемии, гистаминемии, деполимеризации мукополисахаридов межклеточного вещества тканей, активации калликреин-кининовой системы). Одним из последствий уменьшения объема циркулирующей крови является возбуждение рецепторов сосудистой стенки, что включает компенсаторные механизмы поддержания внутрисосудистого объема с их гормональной регуляцией, в частности усиленное образование корой надпочечников альдостерона.

Схема 2

ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА



Главные факторы патогенеза отека при НС, признаваемые большинством авторов [Молчанов Н. С., Ратнер М. Я., 1963; Ратнер Н. А., Герасимова Е. Н., 1966; Елисеев О. М., 1969; Würsten D., Steigenthaler W., 1975; Coggins C., 1978; Weil M. et al., 1979], приведены на схеме 2.

В тесной связи с отеками и диспротеинемией при НС находятся электролитные сдвиги в сыворотке крови.

Характерной чертой НС является нарушение фосфорно-кальциевого обмена и связанного с ними метаболизма витамина D. Эти нарушения выражаются в гипокальциемии (причем за счет не только белковосвязанного кальция, но и главным образом его ионизированной фракции), гипокальциурии с клиническими признаками тетании (чаще у детей), остеопороза и остеомаляции [Massry Sh., Goldstein D., 1978]. Близки к этим изменениям нарушения состава и количественного соотношения основных микроэлементов как в плазме крови, так и в клеточных ее эле-

ментах. В частности, могут встречаться случаи НС с резко выраженной гипохромемией, пониженным уровнем железа и кобальта, на фоне которых развиваются анемия, тяжелые дистрофические изменения кожи и ее дериватов, отставание в росте детей с длительно существующим НС.

Помимо рассмотренных выше признаков НС, достаточных для его диагностики, при этом состоянии формируется ряд и других вторичных биохимических и клеточных изменений. К ним относится гиперкоагуляция крови, проявления которой при НС могут варьировать от небольшой степени активации свертывающей системы до претромботического состояния, криза локальной или диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

Механизм внутрисосудистой коагуляции сопровождается депозицией фибрина в капиллярных петлях клубочков; кроме того, фибриноген, проходя в просвет боуеновой капсулы при подостром нефрите, участвует в образовании полулуний. Отложение фибриноген-фибрина в структурах почек наиболее часто отмечается при НС волчаночной этиологии (76,5% случаев, по нашим данным), реже при НС на почве брайтова, или первичного, нефрита (44,4%). О том, что локальная внутрисосудистая коагуляция является патогенетическим звеном самой гломеруло-нефропатии, а не только НС, говорит следующий факт: депозиты фибрина в клубочках обнаруживаются достаточно часто и при латентной форме ГН (36,8%). Учащению его при НС способствует или предрасполагает к этому состояние депрессии системы фибринолиза и снижение антикоагулянтной активности крови и мочи [Тареев Е. М. и др., 1976; Андреев Г. В. и др., 1976, и др.]. Лишь в редких случаях (около 5%) при НС различной этиологии удается наблюдать высокую фибринолитическую активность, проявляющуюся геморрагическим диатезом. Факторами, способствующими гиперкоагуляции, являются снижение уровня природных ингибиторов протеиназ, таких, как антитромбин-III и  $\alpha_1$ -антитрипсин при повышении уровня главного антиплазмина —  $\alpha_2$ -макроглобулина, а также усиление адгезивных свойств тромбоцитов. Дополнительную роль при НС, по-видимому, могут играть такие факторы, как гипоальбуминемия, что отражается на функциях тромбоцитов и реологических свойствах крови, дистрофия капиллярного эндотелия с резким снижением тканевого активатора плазминогена. Все эти факторы при НС приводят к нарушениям микроциркуляции в капиллярах клубочков, снижению функций почек и через трансформацию нерезорбированного фибрина в гиалин — к склерозированию клубочков. Наиболее информативны в отношении диагностики локальной внутрисосудистой коагуляции у больных с НС повышенный уровень продуктов деградациии фибрин-фибриногена (ПДФ), снижение времени теста толерантности плазмы к гепарину, нормальный или сниженный уровень фибриногена, повышенное содержание в плазме растворимых комплексов фибрин-мономеров, снижение частичного тромбопластинового и

тромбинового времени. Число тромбоцитов в граммах на 1 л крови и гемоглобин при этом снижены. Активность гепарина, фибринолитическая активность плазмы, уровень общей анти-тромбиновой активности, антитромбина-III могут быть при этом переменны. Своеобразно изменена при НС система иммунитета, особенности которой скорее зависят от основной нефропатии (волчаночный нефрит, амилоидоз или мембранозная нефропатия), чем от степени протеинурии. В литературе НС нередко относят к приобретенным иммунодефицитам, вкладывая в это понятие недостаток в сыворотке крови определенных иммуноглобулинов, снижение в крови популяции Т-лимфоцитов, гипокомплементемия (по гемолитической активности комплемента или по дефициту в крови определенных фракций этой системы, например  $C_3$ ). Эта точка зрения верна лишь в общих чертах, так как встречаются формы НС с разнонаправленными изменениями указанных выше показателей. Так, при активном волчаночном НС может быть повышен уровень IgG, уменьшено содержание Т-лимфоцитов в крови при нулевой, а иногда субнормальной гемолитической активности комплемента. При многих клинико-морфологических типах хронического ГН с НС снижения уровня Т-лимфоцитов нередко нет, в то же время существенно понижен уровень IgG. Активность комплемента при этом заболевании колеблется в широких пределах. Дисфункция иммунитета у больных с НС проявляется и в различии изменений клеточного звена иммунной системы — снижением реактивности лимфоцитов на неспецифические раздражители (ФГА и др.) и повышением органоспецифической (на антигены структур почки) гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [Траянова Т. Г., 1977]. У ряда больных, как правило, со значительной лимфоцитурией (20—80% от лейкоцитов мочевого осадка) удается обнаружить в моче Т-лимфоциты [Козловская Л. В. и др., 1979]. Это позволяет предположить лимфоцитарный характер клеточной инфильтрации почки на высоте воспаления и НС с развитием локальной ГЗТ. Если Т-лимфоциты из почки имеют киллерные свойства, то их наличие следует рассматривать как новый патогенетический признак активности гломерулонефротии вообще и НС в частности. Эквивалентным этому является также обнаруженный [Козловская Л. В. и др., 1976] LE-клеточный тест, индуцированный мочой больных с НС. Этот тест заключается в образовании LE-клеток и круглых гомогенных гематоксилиновых телец (КГГТ) при воздействии мочи больных нефропатиями *in vitro* на лейкозвесь из крови здоровых лиц. Положительные результаты (33%) закономерно обнаруживались у больных с НС различного происхождения (на почве брайтова и волчаночного нефритов и амилоидоза) против 7% положительных находок КГГТ (но не LE-клеток) при обострении латентного нефрита. Поскольку этот феномен при хроническом нефрите и амилоидозе не воспроизводился с кровью больных и не было его параллелизма в крови и моче при системной крас-

ной волчанке, предположили возможность местного (в почках, в мочевой системе) синтеза LE-фактора (антинуклеарных анти-тел) в ответ на в избытке освобождающееся ядерное вещество в условиях воспалительной деструкции клеток органа и гибели фагоцитов. Частота этого феномена при активных нефропатиях, клиническим эквивалентом которых, несомненно, является НС, рассматривается как новое доказательство аутоиммунного механизма, формирующегося на высоте воспалительных реакций в почке.

Выраженные гуморальные нарушения и изменения в системе иммунитета сказываются на метаболизме и функциональном состоянии лейкоцитов крови. Как показано цитохимическими исследованиями, при НС в лимфоцитах снижается активность окислительно-восстановительных ферментов (сукцинат- и альфа-глицерофосфат дегидрогеназ) и кислой фосфатазы. Степень снижения активности дегидрогеназ зависит от выраженности НС. Ферментный профиль нейтрофильных лейкоцитов характеризуется повышенной активностью щелочной и кислой фосфатаз [Комиссарова И. А. и др., 1974; Кочубей Л. Н., 1976]. Со снижением активности лейкоцитарных ферментов, имеющих значение для энергетического обеспечения (НАДФ-Н<sub>2</sub>-оксидаза), перерабатывающей (щелочная фосфатаза) и бактерицидной (миело-пероксидаза) функций клетки, сочетается ослабление функции фагоцитоза [Мирошниченко Н. Г., 1980]. Степень нарушения фагоцитарной функции лейкоцитов крови коррелирует с активностью почечного процесса, достигая максимального снижения при НС у больных брайтовым и волчаночным нефритом, несколько менее выражено при амилоидном НС. По-видимому, также вторично по отношению к главным изменениям гуморальных систем крови развивается нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов (макрофагов) в тканях (коже, почках). На высоте НС в периферической крови у многих больных выявляются анемия, гипо-, нормо- или гипертромбоцитоз и повышение СОЭ.

В мочевом осадке, помимо эритроцитов (степень гематурии зависит от основного заболевания), могут определяться в значительном количестве лимфоциты (10—60%), что характерно для высокой активности нефропатии. При амилоидном НС основной клеткой мочевого осадка являются нейтрофилы. Помимо гиалиновых цилиндров, при НС обнаруживаются и восковидные, в которых белок расположен плотно и поэтому они имеют серовато-желтый цвет, напоминающий воск. Наличие восковидных цилиндров соответствует большой протеинурии.

На основании всех приведенных фактов НС можно рассматривать как состояние, характеризующееся сложным комплексом расстройств гуморальных и клеточных систем, обеспечивающих гомеостаз. Одни из этих расстройств являются подлинно патогенетическими, возникая на базе «поломки» функции и(или) структуры тканей, другие формируются в связи с компенсатор-



ной активностью систем. Такой дифференцированный подход к трактовке симптомов НС важен для разработки лечебных мероприятий этого состояния.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В анамнезе имеют значение перенесенные в прошлом заболевания почек и других органов, способные осложниться НС, а также непереносимость пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

Жалобы больных неспецифичны: слабость, отсутствие аппетита, жажда, сухость во рту, тошнота, рвота, головная боль, тяжесть в поясничной области, боли в мышцах и отеки, иногда судороги.

### Объективные данные

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отеки. Они могут развиваться постепенно или же бурно, за одну ночь достигнув степени анасарки. Вначале заметные в области век, лица, поясничной области и половых органов отеки при прогрессировании распространяются на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу до образования *striae distensae*. В это время у большинства больных образуются трансудаты в серозные полости: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, реже гидронерикард.

Нефротические отеки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. При больших отеках видны признаки дистрофии кожи и ее придатков: сухость, шелушение эпидермиса, ломкость и потускнение волос и ногтей. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляются вздутие живота, беспричинные поносы, тошнота, рвота после еды. При нарастании гидроторакса и гидронерикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое.

Развитие анемии может привести к тахикардии и появлению систолического шума на верхушке сердца и в V точке. При отсутствии асцита удается пальпировать увеличенную печень с закругленным краем мягкоэластической консистенции.

По мере схождения отеков становится все более заметна атрофия скелетной мускулатуры. Развитие признаков НС может отягощать и расширять клиническую картину предшествующего ему заболевания, но иногда заметна и другая закономерность — затухание прежних симптомов болезни. На клинической картине НС сказываются также его продолжительность, состояние функций почек, наличие или отсутствие осложнений.

Если поражение почек легко диагностируется по наличию отеков и характерных изменений в анализах мочи, то состояние других внутренних органов при НС требует специального обследования. Их функциональная и морфологическая перестройка

обусловлена наличием комплекса нарушений разных видов обмена: белкового, липидного, углеводного, минерального, гормонального, водного и др. Такие вторичные изменения описаны при НС в коже, слизистых оболочках, скелетных мышцах, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, крови и т. д. Значительная роль в их возникновении принадлежит гемодинамическим расстройствам, выявленным в коже, легких и сердце [Смирнов В. В., Моторина Т. А., 1978; Costello J et al., 1977, и др.]. Изменения мышцы сердца, по-видимому, в наибольшей мере связаны с гипо- и диспротеинемией и могут быть квалифицированы как «нефротическая (гипопротеинемическая) кардиопатия». Имеющийся при ней синдром гипердинамии, выражающийся главным образом сочетанием укорочения фазы изометрического сокращения, периода изгнания и механической систолы, свидетельствует о нарушении сократительной функции миокарда левого желудочка [Шульцев Г. П. и др., 1978]. Со стороны печени выявляются функциональные и морфологические изменения; она, как правило, увеличена. Этот факт при экспериментальном НС доказан ауторадиологическими методами [Saito S., 1971]. Антитоксическая функция печени у многих больных угнетена. Нередко обнаруживается гипогликемия натошак одновременно с базальной гиперинсулинемией [Тареев Е. М. и др., 1975]. Гликемические кривые у этих больных уплощенные, резко замедленные. В гепатоцитах — истощение запасов гликогена [Айвазян А. А., 1960], жировая, гиалиново-вакуольная дистрофия, иногда некрозы [Полянцева Л. Р., 1972]. Функциональная активность поджелудочной железы также изменена при НС.

В сыворотке крови больных с НС [Самсонов М. А. и др., 1978] выявлено повышение активности липазы, амилазы, трипсина, у части больных — подъем уровня ингибитора трипсина. Кроме того, повышенная активность амилазы и липазы обнаружена также в дуоденальном содержимом. Особенно высокой была в этом субстрате активность ингибитора трипсина — в 47 раз превышала норму, а соотношение трипсин/ингибитор трипсина снизилось в 65 раз.

Обнаруженная гиперпродукция основных ферментов поджелудочной железы скорее всего указывает на адаптивную функциональную ее активность, которая отчасти может быть связана с нарушением проницаемости клеточных структур. Дополнительное значение могут иметь поражения печени и желчных путей, при которых также может возникать гиперлипаземия и гиперамилаземия. Из других эндокринных органов существенно страдают щитовидная железа и надпочечники. Так, при НС снижен основной обмен и уровень белковосвязанного йода. Период полураспада введенного тироксина укорачивается вследствие его потери с мочой, а поглощение щитовидной железой неорганического йода нормально или усиленно, в связи с чем введение большим тиреотропного гормона повышает выработку тиреоидных гормонов [Farley L. et al., 1971; Snarski A. et al., 1975]. Недостаточность щитовидной железы может усиливать олигурию, на-

рушения белкового обмена и липидемию. Гипофункция коры надпочечников при НС установлена функциональными тестами и подтверждается гистологически [Leisti S. et al., 1977].

Изменения глазного дна зависят от степени сосудистой проницаемости и наличия гипертонии.

В клинических анализах крови и мочи имеется ряд своеобразных изменений. Так, в периферической крови наиболее постоянный признак — увеличение СОЭ, достигающее при некоторых формах НС 70—85 мм/ч, что, по современным представлениям, зависит от соотношения концентраций в крови альбумина, IgG, фибриногена и первичных продуктов деградации этого белка [Marsh N., 1979; Rovell A. et al., 1979]. Умеренная гипохромная анемия, в ранних стадиях выраженная не у всех больных, с развитием ХПН быстро нарастает. В ее патогенезе имеют значение такие факторы, как потеря с мочой трансферрина, плохое всасывание железа в желудочно-кишечном тракте с вторичной гипосидерофилией, усиленная экскреция эритропоэтинов с мочой и др. Количество лейкоцитов и формула белой крови не имеют характерных изменений. У некоторых больных периодически появляется эозинофилия, сочетающаяся с какими-либо клиническими или лабораторными признаками аллергии (нередко как ответ на лекарственные препараты). Количество тромбоцитов может быть повышено и достигает у ряда больных 500—600 Г/л.

У 2 больных с НС (у одной — на почве амилоидоза почек, осложнившего течение ревматоидного артрита, у другой — хронического нефрита) наблюдалось временное повышение числа тромбоцитов до 1000 Г/л крови, что сопровождалось изменением тестов коагулограммы в сторону гиперкоагуляции и потребовало срочного лечения гепарином. В костном мозге при этом отмечалось увеличение числа мегакариоцитов.

Моча больных до падения функции почек имеет очень высокую относительную плотность (максимальная относительная плотность мочи 1,030—1,050). Реакция мочи часто щелочная в связи с описанными выше электролитными сдвигами, ведущими к алкалозу крови и усиленному выделению аммиака.

Гематурия может сопутствовать НС, особенно при таких заболеваниях, как геморрагический васкулит, волчаночная нефропатия, ГН. Лейкоцитурия, иногда значительная, часто сочетается с высокой протеинурией и не всегда имеет связь с бактериальным воспалением почек. Функции почек при недавно развившемся НС обычно нормальные, КФ может быть даже повышена. В ранних стадиях вторичного НС играют роль острота и тяжесть основного заболевания почек, в поздних стадиях первичного и вторичного НС функции их снижены независимо от признаков обострения, отражая необратимые склеротические изменения органа. В повседневной практике ведения больных с НС большое значение имеют пробы Зимницкого и Реберга (КФ).

Реже производится изотопная ренография. Метод изотопной ренографии с <sup>131</sup>I-гиппураном позволяет уточнить степень пора-

жения канальцев. При различных заболеваниях почек, протекающих с НС, возможны различные степени симметричных изменений ренограмм: от нормальных ренограмм (или легкой степени изменений с удлинением фазы секреции до 4 мин, а период полувыведения — до 15 мин), до тяжелой, когда фаза секреции возрастает до 14—17 мин или ее сегмент совсем не дифференцируется, что свидетельствует об уменьшении действующей паренхимы. Метод сканирования почек при НС демонстрирует равномерное снижение накопления изотопа в коре почки. Этот метод имеет значение лишь для исключения очаговой патологии почек (подозрение на опухоль почки или туберкулез у больного с неясным происхождением НС). В стадии нормальной КФ информативными в отношении субклинических канальцевых расстройств могут быть такие показатели, как осмолярность сыворотки и мочи, клиренс осмотически свободной воды (см. *Лабораторные методы*). Уровень креатинина сыворотки крови повышен лишь при наличии ОПН или ХПН. В то же время азот мочевины увеличен часто, отражая изменения в межклеточном белковом обмене, состоянии печени, катаболизм белков.

Клинически НС подразделяют на две формы: так называемый чистый и смешанный. Чистый НС проявляется перечисленными выше симптомами без гипертонии, почечной недостаточности и гематурии. При сочетании НС с артериальной гипертонией говорят о смешанной форме [Тареев Е. М., 1958], при наличии сопутствующей гематурии — о нефротически-гематурической форме [Ратнер М. Я. и др., 1977].

Степень всех проявлений НС может варьировать: от стадии формирования НС, когда выражена лишь нефротическая протеинурия, до умеренной и очень тяжелой клинической картины этого состояния. Формирование НС может быть вялым (затянувшимся) и бурным (при остром, подостром ГН). По данным ряда авторов [Полянцева Л. Р., 1977; Gherardi E. et al., 1977], своеобразным «водоразделом» умеренной (I) и тяжелой (II) степени выраженности НС может быть уровень сывороточного альбумина, равный  $20 \pm 0,1$  г/л. При уровне альбумина менее 20 г/л отмечаются более выраженные проявления классических симптомов НС, большая частота и своеобразие осложнений, меньшая эффективность иммунодепрессивной терапии, тяжесть исхода. В этой (II) стадии эволюции НС возникают качественно новые изменения гуморальных и клеточных систем гомеостаза, нередко необратимые.

По характеру течения выделяют три варианта НС: 1) эпизодический — в начале основного заболевания с исходом в ремиссию или рецидивирующий (встречается, по нашим данным, у 20% больных), когда рецидивы НС числом до 9—13 чередуются со спонтанными или лекарственными ремиссиями. Спонтанные ремиссии редки, их частота, по данным литературы, колеблется от 8 до 18% при разных нозологических формах НС, у детей — до 26%. Продолжительность достигнутой ремиссии иногда очень

значительна (до 8—10 лет, а в одном случае, описанном в литературе, до 25 лет), что позволяет врачам говорить о клиническом выздоровлении. Однако, учитывая все сказанное, целесообразно в этом плане проявлять большую осторожность и для суждения о выздоровлении осуществлять повторные отдаленные биопсии почки. Эпизодический вариант течения НС чаще отмечается при минимальных гистологических изменениях, мембранозно-мезангиальных вариантах нефритов (нефропатий). Функции почек при таком течении долго сохраняются нормальными; 2) персистирующий вариант (у 50,4% больных), когда НС сохраняется упорно в течение 5—8 лет, несмотря на активную терапию. Функции почек даже при упорном НС долго остаются в пределах нормы. Этот вариант течения отмечен при мембранозных, мембранозно-пролиферативных и даже фибропластических типах хронического ГН. Через 8—10 лет от начала развития НС у этих больных постепенно (без признаков обострения) формируется ХПН. Таким образом, этот вариант течения НС несет в себе черты лишь относительной доброкачественности; 3) прогрессирующий (и быстропрогрессирующий) вариант течения НС с переходом за 1—3 года в стадию ХПН встречается у 29,6% больных. Наблюдается он при экстракапиллярном ГН, мезангиокапиллярном, фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе. Как правило, этот вариант течения НС (смешанная клиническая форма) развивается уже в начале нефропатии или связан с терминальным обострением почечного процесса.

НС редко протекает без осложнений. Осложнения НС делятся на спонтанные и ятрогенные (т. е. спровоцированные врачебными мероприятиями). Спонтанные осложнения встречаются с различной частотой (10—86%) в зависимости от характера основного заболевания, особенностей нефропатии и степени выраженности самого НС: более закономерны при тяжелых нефротических формах брайтова и волчаночного нефритов, менее часты при НС амилоидного генеза, или при НС на почве геморрагического васкулита. Большинство осложнений НС обусловлено его патогенетическими механизмами: отек мозга, сетчатки глазного дна, нефротический (гиповолемический) шок, периферические флеботромбозы, бактериальная, вирусная, грибковая инфекция различной локализации. Особенно часты пневмонии, плевриты (нередко осумкованные), трансформирующиеся из рецидивирующего гидроторакса, особенно при повторных эвакуациях содержимого из полости плевры. В редких случаях у больных с приобретенным низким уровнем  $\alpha_1$ -антитрипсина (естественный ингибитор протеиназ, в том числе лейкоцитарного происхождения) мы наблюдали развитие спонтанного пневмоторакса (или гемопневмоторакса), вторичного по отношению к бактериальной пневмонии. Дальнейшей естественной эволюцией осумкованного плеврита и особенно пневмоторакса является эмпиема плевры.

В доантибиотическую эру медицины часто наблюдалось развитие пневмококкового перитонита с тяжелым прогнозом.

В наших наблюдениях, начиная с 1957 г. (620 случаев НС), пневмококковый перитонит развивался лишь у 2 больных (оба наблюдения до 1960 г.), в одном случае со смертельным исходом. В мазке асцитической жидкости на вскрытии простым бактериоскопическим методом было обнаружено множество пневмококков. Второй больной был оперирован и успешно лечен антибиотиками.

Перитонит необходимо дифференцировать с абдоминальным нефротическим кризом — одним из проявлений гиповолемического шока. По W. Walker (1976), нефротический криз характеризуется анорексией, рвотой и абдоминальными болями при наличии «профузной» анасарки и тяжелой гипопротемии. Развивающиеся при этом гиповолемия и вторичный гиперальдостеронизм ведут к развитию циркуляторной недостаточности: объем циркулирующей плазмы падает до 1,5 л, а объем внеклеточной жидкости превышает 20 л. Доказано, что именно гиповолемия, а не надпочечниковая недостаточность, является главным патофизиологическим звеном нефротического криза [Shindo S. et al., 1977, и др.].

Отечная жидкость в брюшной полости при нефротическом кризе имеет характер асептического трансудата. В ней на высоте абдоминальных болей впервые был установлен высокий уровень брадикинина (60—80 нг/мл) [Пасхина Т. С. и др., 1979]. Помимо брадикинина, были обнаружены также нейтральная кининогеназа, ее предшественник, идентифицированные как плазменные калликреин и прекалликреин, высоко- и преимущественно низкомолекулярный кининоген при низкой кининазной активности и очень низком уровне  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина. Помимо этого, в абдоминальном трансудате были найдены значительные количества липопротеидов очень низкой плотности. Несмотря на различие в содержании общего белка между абдоминальным трансудатом и сывороткой крови (4,3 и 48 г/л соответственно), состав их белковых фракций был сходным. Иммунохимический анализ показал наличие в отечной жидкости IgG в концентрации, в 7 раз более низкой, чем в сыворотке крови (1 и 7 г/л соответственно), при отсутствии в ней IgM и IgA.

На основании этих данных и результатов аналогичных исследований отечной жидкости различной локализации (отечная жидкость из голени, плевральный трансудат, абдоминальный трансудат) еще у 25 больных с НС мы сделали вывод о преимущественной роли кининовой системы в поддержании рефрактерного нефротического отека, в том числе полостного. Возможно, в ранних стадиях НС в повышении сосудистой проницаемости инициальная роль и принадлежит клеточным факторам (лейкоцитарным) и биологически активным аминам (гистамин), но позже, когда в ответ на массивную протенинурю синтезируются повышенные количества белков-предшественников (прекалликреиноген) и кининогенов, накапливаются в крови и тканях вещества — кининогеназы, создаются условия для активации кининовой системы (КС), конечный продукт которой (брадикинин) может поддерживать сосудистую проницаемость и давать болевые эффекты.

Дифференциальный диагноз абдоминального нефротического криза до получения сведений о роли КС в его патогенезе всегда представлял значительные трудности не только для терапевта, но и для хирурга.

Наши исследования позволили предположить также сходный механизм образования так называемых мигрирующих рожеподобных эритем, описанных еще Н. Shiff (1932). В отличие от

настоящей рожи, которая у больных с НС обычно протекает тяжело, отличается затяжным течением и даже заканчивается смертью (в  $\frac{1}{3}$  случаев, по данным В. С. Александровой, смерть наступила от интеркуррентной инфекции), рожеподобные эритемы мигрируют, захватывая кожу бедра в области сосудистого пучка, кожу флангов живота и поясничной зоны, реже предплечья. «Такого рода эритемы сопровождалась увеличением альбуминурии, нейтрофильным лейкоцитозом и были кратковременны, исчезая через 2—3 дня без применения особого лечения» [Александрова В. С., 1945]. В связи с обнаружением в отечной жидкости из зоны, близкой к эритеме, свободного брадикинина (при его отсутствии в интерстициальной жидкости ноги больных без эритемы), отсутствием положительного эффекта пенициллина и, наоборот, положительного влияния антикининовых препаратов можно предположить, что ведущее значение в механизме их возникновения имеет экстравазальное образование свободных кининов. Клиника «кининовых» кризов требует дифференциации с кризом локальной или диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, течение которой может ухудшиться под влиянием упорной кортикостероидной терапии. Главным их отличием является «внезапное» развитие картины ОПН, при которой последовательно возникают адинамия, боли в животе, поясничной области, резкое снижение артериального давления (до 80/50 мм рт. ст.), тахикардия, олигоанурия с быстрым снижением КФ и повышением в крови уровня азотистых шлаков. На коже туловища и конечностей появляется геморрагическая сыпь, в крови снижается гемоглобин, иногда развиваются рвота «кофейной гущи», носовые кровотечения, частый стул с примесью крови. Это клинические признаки вторичного фибринолиза. Главным лабораторным методом дифференциального диагноза в таких случаях является коагулограмма. Ее необходимо оценивать в сравнении с коагулограммой, сделанной при поступлении больного и далее — в динамике его состояния (тесты, информативные в отношении диагностики криза внутрисосудистой коагуляции, уже были упомянуты выше).

К серьезным осложнениям НС относятся сосудистые: ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы артерий почки с развитием инфарктов ее паренхимы (иногда множественных), инсульты, периферические флеботромбозы. В литературе все еще продолжается дискуссия об особом предрасположении больных с НС к развитию ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда вследствие свойственной НС гиперлиппротеидемии наиболее атерогенных (IIб, IV) типов [Джумаев Дж. С., 1977; Berlyne G., Mallick N., 1969; Alexander J. et al., 1974; David K., Edwards G., 1975, и др.]. По данным этих авторов, частота ишемической болезни у больных с НС 30—69 лет составляет 53%, частота инфаркта миокарда — 8,2%, что намного превышает таковую в аналогичных возрастных группах популяции. Даже у детей с НС

на различных этапах эволюции этого состояния обнаруживаются анатомические доказательства развития атеросклероза: атероматоз аорты и скопления нейтральных липидов под эндотелием аорты, соответствующие атеросклеротическим бляшкам [Sabau I. et al., 1977]. Другие авторы признают ишемическую болезнь сердца и другие проявления атеросклероза редким осложнением нефротического синдрома и связывают это с повышенным содержанием в сыворотке крови фосфолипидов и нормальным содержанием липопротеидов высокой плотности, которые противодействуют инфильтрации сосудистой стенки липопротеидами низкой и очень низкой плотности [Жукова А. А., 1963, и др.]. Инсульты у больных с НС развиваются в связи с вторичным фибринолизом, васкулитом головного мозга и при злокачественной гипертензии в терминальную стадию заболевания. Инфаркты почек (чаще находка на вскрытии) возникали у наших больных узелковым периартериитом и у очень пожилых лиц с признаками атеросклероза брюшной аорты и почечных артерий. Все сосудистые осложнения НС опасны в отношении смертельного исхода. Аллергические осложнения проявляются непереносимостью лекарственных средств, некоторых пищевых продуктов (ананасы, апельсины, молоко, шоколад и др.). Кожные поражения бывают типа экземоподобных дерматитов, псориаза, плоского красного лишая, рожи и др.

Диагностика НС трудностей не вызывает. Дифференциальный диагноз, важный для выбора метода лечения, наиболее достоверно осуществляется с помощью биопсии почки и др. органов (кожи, десны, слизистой прямой кишки, печени), пункции грудины (при подозрении на миеломную болезнь). Имеют значение и некоторые лабораторные методы (анализ на LE-клетки и титр антител к ДНК при подозрении на СКВ и др.).

Прогноз при НС зависит от многих факторов: возраста (лучше — у молодых), характера основного заболевания, особенностей нефропатии, длительности болезни и НС, клинической его формы (хуже — при смешанной), морфологических особенностей (ремиссии крайне редки при фибропластических вариантах, часты при минимальных изменениях), адекватности применяемых лекарственных препаратов (цитостатики могут ухудшить течение амилоидоза с НС) и т. д.

Причины смертельных исходов у больных с НС: 1) неподавляющаяся активность основного заболевания и (или) нефропатии как основного проявления этого заболевания; 2) почечная недостаточность (острая или хроническая); 3) инфекционные осложнения (пневмонии, эмпиема плевры, сепсис из подключичного шунта, апостематозный нефрит, наслоение на ГН острого пиелонефрита) и др.; 4) тромбозы, тромбоэмболии, инфаркты миокарда; 5) ятрогенные причины (вследствие лечения): агранулоцитоз, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, прогрессирующий сывороточный гепатит, суицидальные попытки в период лекарственного психоза.



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ввиду потенциальной обратимости НС важное значение имеют ранняя госпитализация и уточнение нозологической формы, а также характера нефропатии, обусловившей синдром большой протеинурии. Для выбора метода лечения необходимо также определение функций почек.

Режим больного с НС в стационаре должен быть дозированно двигательным (так как обездвижение способствует развитию тромбозов), включать ЛФК, гигиену тела, санацию очагов инфекции (в зубах, деснах и др.), профилактику запоров.

Диета при нормальной функции почек назначается бессолевая, богатая калием, с физиологической квотой животного белка (1 г на 1 кг массы тела). Большие белковые нагрузки приводят к росту протеинурии и угнетению фибринолитической системы крови. Для улучшения вкусовых качеств пищи используются свежие овощи, зелень, лук, томаты. Целесообразно включение в диету овса (продукт, богатый фосфолипидами) в виде киселя, каши, отвара. На фоне кортикостероидов должны быть ограничены в количестве сахар и продукты, его содержащие. Объем жидкости в целом за сутки не должен превышать объема диуреза (+200—300 мл). Из жиров употребляют растительное и сливочное масло. Рекомендуются использовать морские и океанические продукты (креветки или паста крыля, морская капуста и др.).

Внутривенное введение различных белковых растворов не может уменьшать гипопротейнемию и нередко лишь усиливает суточную протеинурию. Некоторые из них вводят с целью вызвать у рефрактерных больных диурез. Особенно эффективным в этом плане является внутривенное введение обессоленного альбумина (можно в сочетании с лазиксом) или реонолюглокина. При наличии звена внутрисосудистой коагуляции с низким уровнем в плазме антитромбина-III полезно введение его очищенных препаратов или свежесцитратной плазмы. Однако за счет наличия в плазме факторов свертывающей системы крови ее введение в таких случаях может привести к ухудшению коагулограммы и снижению диуреза. Учитывая гипоальбуминемию, что ведет к снижению связывания лекарств альбумином, дозы медикаментов при НС должны быть полуторные или двойные, распределенные для приема в течение суток дробно. На высоте отечного синдрома при наличии нефротических поносов лекарственные препараты лучше вводить внутривенно.

Арсенал медикаментозных средств лечения НС довольно ограничен. Их предпочтительный выбор нередко определяется личным опытом клинициста, хотя, основываясь на обобщении данных литературы, можно сформулировать наиболее обще-

принятые показания. **Кортикостероиды** (преднизолон, преднизон, поликартолон, дексазон, урбазон, триамцинолон и др.) назначаются в дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки дробно сроком до 4—6 нед с последующим медленным снижением и длительным, в случае наличия эффекта (до 1½ лет), применением поддерживающей дозы. Возможно введение их внутривенно, внутримышечно и ректально в свечах. Сверхвысокие дозы (1000 мг преднизолона в сутки) применяются при лечении подострого (и волчаночного) нефрита. Помимо ежедневного приема, кортикостероиды можно применять и по альтернирующей схеме (через день — двойная суточная доза), однако эффективность и целесообразность такой схемы оцениваются в литературе противоречиво. Приводим механизм действия этих препаратов, имеющий значение при НС.

**Иммунодепрессивное:** тормозят развитие иммунокомпетентных клеток, подавляют синтез антител, снижают число Т-лимфоцитов, вызывают лизис лимфоцитов, уменьшают фиксацию комплекса на иммунных комплексах (сами взаимодействуют с поверхностью АТ).

**Противовоспалительное:** осуществляют стабилизацию мембран, оказывают антигистаминное действие, подавляют синтез коллагена и мукополисахаридов, индуцируют энзимы глюконеогенеза, повышают уровень клеточного циклического АМФ, уменьшают клеточную пролиферацию.

**Другие:** усиливают синтез белка в рибосомах, влияют на водно-электролитный баланс, усиливают КФ.

Накопленный к настоящему времени опыт позволяет сформулировать показания и эффективность этой терапии (в изолированном виде) следующим образом. По нозологическим формам НС стероидная терапия показана при его лекарственной, волчаночной этиологии, при атопии, липоидном нефрозе, мембранозной нефропатии. По морфологическим критериям необходимо лечение ГН с минимальными изменениями (эффективность до 64%), мембранозного нефрита (20—30%), мезангиопролиферативного (14—30%). Большая эффективность этих препаратов отмечается у больных с чистой формой НС, чем при смешанной. Однако при этих заболеваниях следует иметь в виду достаточно высокий процент спонтанных ремиссий (3—14%). Эффективность кортикостероидов, как и всяких других гормонов, зависит от состояния соответствующих гормонов рецепторов клеточных мембран. По-видимому, это обуславливает наличие среди больных «стероидочувствительных» (с полноценным количеством рецепторов и сохранной их реактивностью) и стероидонегативных или резистентных, у которых количество рецепторов на мембранах различных клеток (фибробласты, лимфоциты) оказывается сниженным.

**Противопоказано** назначение кортикостероидов при некоторых морфологических типах ГН (фокальный и диффузный склероз, лобулярный, экстракапиллярный), по клиническим формам — при смешанном НС, по нозологическим формам — НС при диабетической, опухолевой и тромбогенной нефропатиях, при инфекциях (туберкулез, сифилис), амилоидозе.

Малоэффективны эти препараты при НС у больных геморрагическим васкулитом и узелковым периартериитом.

Осложнения стероидной терапии известны следующие: медикаментозный кушингоид, гипертония, стероидный диабет, язвы желудочно-кишечного тракта, кардиопатия, психозы, инфекции мочевых путей, туберкулез различной локализации, остеопороз (асептические некрозы головок бедренных костей, переломы позвоночника).

**Цитостатические** препараты (антиметаболиты и алкилирующие): имуран (азатиоприн) в дозе 2—4 мг/кг, циклофосфамид, лейкеран (0,2—0,4 мг/кг) сроком на 6—8 мес и более. Механизм действия их широк и, кроме иммунодепрессивного, включает и противовоспалительное, в частности антипролиферативное.

Антиметаболиты (имуран, азатиоприн) подавляют синтез нуклеиновых кислот, вызывают депрессию гуморального и клеточного иммунитета, оказывают антипролиферативное действие, снижают проницаемость сосудов и миграцию лейкоцитов.

Алкилирующие (циклофосфамид, лейкеран) разрушают нуклеиновые кислоты, блокируют развитие клеток, подавляют синтез IgG, нарушают процессы окислительного фосфорилирования.

Антагонисты фолиевой кислоты препятствуют синтезу ДНК, подавляют ГЗТ.

АЛС подавляет клеточный иммунитет.

Назначаются больным с НС при наличии противопоказаний к стероидной терапии или при ее неэффективности. Особенно хороший результат отмечается при лечении узелкового периартериита и синдрома Вегенера с поражением почек и НС [Тареева И. Е. и др., 1977]. Эти препараты целесообразно применять при лечении смешанной формы НС и фибропластического ГН. Ниже приводятся показания и противопоказания к назначению цитостатических препаратов.

#### Показания

##### I. По нозологическим формам НС

1. Узелковый периартериит
2. Синдром Вегенера
3. Синдром Гудпасчера
4. Волчаночный нефрит
5. Лимфогранулематоз
6. Саркоидоз

##### II. По морфологическим формам НС

1. Мембранозный
2. Мембранозно-пролиферативный
3. Фибропластический (диффузный)
4. Экстракапиллярный

##### III. По клиническим формам НС

1. «Чистый» НС
2. Смешанный НС
3. Подострый ГН (или быстро прогрессирующий)

#### Противопоказания

1. ХПН без признаков активности нефропатии
2. Беременность
3. Наличие очаговой инфекции
4. Злокачественная наследственность
5. Цитопени

В клинической практике цитостатические препараты часто сочетают с кортикостероидами, что позволяет уменьшить дозы

тех и других, тем самым избегая развития осложнений. Оценка эффективности цитостатиков спорная: от полного отрицания их эффективности при стероидорефрактерном НС до 9—25% клинических ремиссий [Вейсман В. А. и др., 1977; Шульга Ю. Д. и др., 1977; Schöne D. et al., 1976]. Приводим перечень осложнений цитостатической терапии.

1. Гематологические — лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения (чаще при СКВ)
2. Диспепсические явления
3. Инфекционные осложнения (герпетическая инфекция, абсцессы, отит, инфекционный паротит, паронихии, инфекция мочевых путей)
4. Гепатиты
5. Геморрагические циститы
6. Алопеция
7. Временная стерильность мужчин
8. Анафилактикоидные реакции
9. Злокачественные новообразования

**Антикоагулянты:** гепарин в дозе от 10 000 до 60 000 ЕД в сутки внутривенно капельно или подкожно в области живота и гребня подвздошной кости в течение 6—8 нед, нередко в сочетании с курантилом (антиагрегант) в дозе 225—330 мг/сут. При уменьшении дозы гепарина во второй половине курса добавляют антикоагулянты непрямого действия (пелентан, фенилин и др.). Лечебное действие связано с нарушением превращения протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин, с усилением натрий- и хлоруреза, диуреза, снижением артериальной гипертензии, с уменьшением гиперлипидемии, антикомплементарным действием, угнетением адгезии и агрегации тромбоцитов, антигистаминным и антикалликреиновым действием. По данным Г. П. Шульцева и соавт. (1977), гепарин при НС повышает также активность ферментативного и неферментативного фибринолиза. Показания к применению гепарина и антиагрегантов приведены ниже.

#### Клинические формы ГН

1. Острый олигоанурический нефрит
2. Хронический — нефротическая, смешанная формы, синдром злокачественной гипертензии (?)
3. Подострый ГН

#### Морфологические типы

1. Мезангиокапиллярный
2. Прролиферативный
3. Фибропластический (?)
4. Экстракапиллярный

#### Другие нозологические формы

1. Нефрит как исход нефропатии беременных
2. Септическая почка
3. Шоковая почка
4. Преэклампсия
5. Волчаночный нефрит с внутрисосудистой коагуляцией

При этом лечении полная клиническая ремиссия чаще достигается при остром олигоанурическом нефрите — до 35% [Шульцев Г. П. и др., 1977], частичная — у 57% больных. При хроническом нефрите с НС полные ремиссии редки, частичные или значительное улучшение особенно отчетливы при наличии у больных внутрисосудистой коагуляции [Борисов И. А. и др., 1977]. Лечение гепарином требует известной осторожности, так как возможно развитие осложнений: кровотечения (желудочно-кишечные, гемоторакс, инсульт, гематурия, кожные геморрагии в местах инъекций и др.), оссалгии и остеопороз, алоpecia, у пожилых лиц после отмены — так называемый рикошетный инфаркт, тромбоцитопения.

**Противовоспалительные препараты** (индометацин, метиндол, бруфен и др.) назначаются в дозе 2—3 мг на 1 кг массы тела в сутки, бруфен — 1200—800 мг/сут. Эффективны при НС только большие дозы; поддерживающая терапия может осуществляться дозой 75—50 мг/сут. Механизм действия наиболее часто употребляемого в нефрологической практике индометацина (индоцид, метиндол) весьма широк и суммирован ниже.

1. Подавляет активность ренина в плазме (препятствует воздействию его на субстрат)
2. Ингибирует синтез простагландинов ( $F_2$ ) в почках (через снижение активности синтазы)
3. Снижает содержание кининогена в плазме крови (~65%)
4. Стабилизирует мембраны лизосом
5. Уменьшает миграцию нейтрофилов в почку
6. Ослабляет реализацию гистамина
7. Снижает стимуляцию Т-лимфоцитов
8. Усиливает синтез подоцитов и вещества клубочков БМ
9. Подавляет агрегацию тромбоцитов
10. Подавляет реакцию АТ — АГ (in vitro)
11. Снижает экскрецию натрия (ингибция клеточных транспортных механизмов)
12. Снижает КФ (через кровоток) и клиренс свободной воды
13. Усиливает периферическое действие АДГ

Показаниями к назначению противовоспалительных препаратов служат острый затянувшийся нефрит с НС, нефротическая и смешанная формы хронического нефрита, морфологически-мезангиокапиллярный ГН, реже — при волчаночном нефрите и нефропатии беременных с НС. Оценка эффективности этих препаратов спорная.

Р. Натус (1977) из 126 леченых больных нефритом у 79 (63%) отметил существенное уменьшение протеинурии — чаще при мембранозном, мембранозно-пролиферативном и при так называемых минимальных изменениях с НС. Отдаленная биопсия почки у 40% из 79 больных свидетельствовала о гистологическом улучшении, у 30% — об ухудшении, у 30% изменений не было. Близкие результаты получили В. А. Кирнис и Г. О. Жвинклене (1977), И. М. Кутырина и соавт. (1979). Быстрое наступление антипротеинурического эффекта у нескольких (5 из 12) больных с НС констатировали мы [Мушин А. А. и др., 1978], используя большие дозы бруфена (1200—800 мг/сут). Побочных явлений, как правило, не наблюдалось. В отличие от бруфена индометацин нередко вызывает осложнения, требующие если не отмены препарата, то уменьшения его дозы (головная боль, головокружение, эрозирование

слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, экзантема, гиперурикемия, миастения, транзиторное снижение функций почек — синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма с гиперкалиемией).

Суммарная эффективность современных методов лекарственной терапии (в том числе комплексных) при НС различного происхождения все еще недостаточно удовлетворительна: около 25% леченых взрослых больных (оценка по непосредственному лечебному эффекту). На дальнейшей судьбе больного, у которого тем или иным методом удалось достигнуть ремиссии или улучшения, сказывается множество факторов: диспансеризация, степень физических и психических нагрузок, профилактика обострений нефропатии после перенесенных интеркуррентных инфекций (грипп, острые респираторные заболевания и др.), длительность поддерживающей терапии с выбором адекватного препарата (подробно вопросы реабилитации больных с НС см. *Реабилитация больных с различными формами гломерулонефрита*).

Из симптоматических лекарственных средств большое внимание уделяется при НС диуретикам. Наиболее широко применяются салуретики (гипотиазид, фуросемид, лазикс, бринальдикс, триампур и др.), менее — ингибитор альдостерона верошпирон и препарат этакриновой кислоты урегит. Дозы подбираются индивидуально (фуросемид назначают, начиная с дозы 40—80 мг и повышают ее при отсутствии эффекта до 400 мг и более в сутки). Салуретики хорошо сочетать с верошпироном или препаратами калия (оротат калия, хлорид калия); потенцируют диуретический эффект эуфиллин или диафиллин (в свечах, внутривенно).

Важным этапом является лечение больных с НС на климатических курортах (Байрам-Али, Бухара, Моха-Хоса, а в период ремиссии НС — на Южном берегу Крыма). Показания к курортному лечению зависят от основного заболевания (нефропатия) и состояния функции почек.

Вопрос специфической профилактики развития НС при нефропатиях не разработан. Определенное значение могут иметь раннее и усиленное лечение основного заболевания и диспансеризация всех больных с начальными признаками поражения почек.

## Глава 15

### АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения («сальная болезнь Рокитанского — 1842 г., «амилоид» Вирхова — 1853 г.), проблема амилоидоза продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами. Прежде всего амилоидоз до сих пор остается распростра-

ненным заболеванием. Если его частота в общей популяции не установлена, — приводятся лишь данные о возможности поражения до 0,3% населения [Missmahl H. P., 1974], несомненно с большей определенностью можно говорить о распространенности амилоидоза среди лиц, страдающих известными, осложняющимися амилоидозом заболеваниями, с тенденцией при некоторых из них к учащению (ревматоидный артрит, опухоли различной локализации), что соответствует и более общим закономерностям развития патологии в последние годы, когда чаще возникают неспецифические (неинфекционные, иммунные) реакции, к которым приближается и амилоидоз. Так, если в общем смерть от туберкулеза теперь редка, то фибринокавернозный процесс при поздно начатом или бессистемном лечении, растягиваясь на десятки лет, довольно часто заканчивается обусловленной амилоидозом почечной недостаточностью. По данным Б. М. Ковалива (1970), частота амилоидоза, обнаруженного при вскрытии умерших от туберкулеза, повысилась с 8,3% в 1951 г. до 50% в 1961 г. При ревматоидном артрите, лепре, множественной миеломе амилоидоз встречается у 10—20% больных [Bitter T., 1970]. Часто амилоидоз обнаруживается при различных формах наследственных заболеваний, среди которых ведущее место принадлежит периодической болезни. Так, по данным О. М. Виноградовой (1973), Е. Sohag и соавт. (1963), смерть от уремии констатируется в среднем у 40% лиц с периодической болезнью.

Вопрос о том, при каких заболеваниях развивается амилоидоз, остается до конца невыясненным, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит. 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 Уиппля, затяжном септическом эндокардите и других, более редких, заболеваниях (например, медулярный рак щитовидной железы). В последнее время все чаще обращается 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 [Wright J. et al., 1969]. Вопрос о взаимоотношении между амилоидозом и атеросклерозом остается до настоящего времени открытым, хотя имеются указания на то, что атероматозные изменения могут способствовать отложению амилоида [Matsusaki M. et al., 1973, Wright J., Calkins E., 1974].

Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения различных стран зависит от распространения названных заболеваний и особенно наследственных форм патологии, чем и объ-

ясняется, например, высокая частота амилоидоза почек в странах бассейна Средиземного моря (частота периодической болезни — Средиземноморской лихорадки с нефропатическим амилоидозом), амилоидоза нервной системы — в Португалии (португальский нейропатический амилоидоз) и т. д.

Так как для прогноза при амилоидозе преимущественное значение имеет поражение почек, представляет интерес частота именно амилоидоза почек. По данным F. Volhard (1914), амилоидоз составляет 1,5% заболеваний почек. По И. В. Давыдовскому, он обнаруживался в 0,2% вскрытий московских прозектур за 1928—1932 гг. По данным М. Л. Щербы (1957), среди вскрытий, проведенных в Ленинградской областной клинической больнице за 1939—1948 гг., амилоидоз выявлен в 9,2% случаев. За период с 1959 по 1968 г. в стационарах городских и областной больниц Новосибирска среди 855 нефрологических больных амилоидоз почек был обнаружен у 47 (5,5%), а за тот же период в Новосибирской областной клинической больнице амилоидоз отмечен в 1,4% вскрытий [Демин А. А. и др., 1970]. По наблюдениям Г. П. Шульцева и соавт. (1970), касающимся предпоследнего десятилетия, среди умерших в Центральной клинической больнице МПС СССР больные амилоидозом составляли 1,9%. По данным В. В. Серова (1977), охватывающим 16 911 вскрытий прозектуры I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова за 1948—1972 гг., амилоидоз встретился в 1,08%.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АМИЛОИДОЗА И СТРУКТУРА АМИЛОИДА

Успехи в изучении амилоидоза позволили внести ряд уточнений в его классификацию. Используя принцип наличия или отсутствия «причинного» заболевания, лежащий в основе более ранних классификаций, современные авторы [Серов В. В., 1972; Heller H., 1964, 1966] прежде всего выделяют в **вторичный амилоидоз** — клинически наиболее изученную форму болезни. Несмотря на возросшие возможности лечения ряда заболеваний, ведущих к развитию амилоидоза, число больных вторичным амилоидозом остается значительным. По данным клиники, руководимой Е. М. Тареевым, среди 2500 больных, находившихся в нефрологическом отделении за последние 10 лет, больные амилоидозом составляли 6,6%. Из этих больных значительная часть (примерно  $\frac{1}{3}$ ) — лица с длительно рецидивирующими хроническими нагноительными процессами (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого), которым своевременно не проводилось радикальное лечение. Хотя эти заболевания по-прежнему занимают важное место среди «причин» амилоидоза, общая структура приводящих к нему болезней несколько изменилась. Так, если в 1951 г. нами было описано как казуистическое наблюдение 3 больных



ревматоидным артритом с амилоидозом почек, то среди 101 больного гистологически подтвержденным вторичным амилоидозом, наблюдавшихся нами в последние 10 лет, больные ревматоидным артритом составили 31,7%, т. е. столько же, сколько больные хроническими нагноительными процессами. Если иметь в виду большую распространенность ревматоидного артрита, в том числе и болезни Бехтерева, часто осложняющихся амилоидозом, актуальность рассматриваемой проблемы очевидна. Интересно, что при таких заболеваниях соединительной ткани, как дерматомозит, СКЛ, СКВ, амилоидоз казуистически редок. Так, И. Е. Тареева (1972), как и O. Wegelius (1956), описывает только один случай амилоидоза среди детально изученных 200 больных СКВ. В последние годы, как уже упоминалось, отмечено учащение случаев развития амилоидоза при таких болезнях, как неспецифический язвенный колит, опухоли почек, желудочно-кишечного тракта, лимфогранулематоз.

Мы наблюдали 25 больных морфологически подтвержденным амилоидозом, который носил паранеопластический характер. Из них у 14 был выявлен лимфогранулематоз, у 7 — опухоль почек, у 2 — менингиома, у 1 — хемодектома, у 1 — хронический лимфолейкоз [Мухин Н. А. и др., 1980].

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. Изучение этого заболевания было начато в нашей клинике в 1959 г. За последние годы под нашим наблюдением находилось 150 человек с периодической болезнью; при этом амилоидоз почек выявлен у 62 (41,3%); большинство из них умерло от уремии. Амилоидоз возникал обычно на фоне периодической болезни (I фенотип), реже предшествовал приступам периодической болезни (II фенотип); иногда амилоидоз был первым и единственным проявлением заболевания.

Менее известны в нашей стране другие формы генетического амилоидоза. Это касается прежде всего португальского типа, описанного впервые в 1939 г. С. Andrade и встречающегося у лиц португальского происхождения. Знание этой формы может приобрести практическое значение для советских врачей в связи со все более расширяющимися контактами со странами Латинской Америки, Африки, Юго-Западной Европы. 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. Отложения амилоида обнаруживаются во многих органах, в основном в стенках мелких сосудов и нервах. Аналогичный вариант семейного амилоидоза описан в Японии. Представляет ин-

интерес, что в одном из районов Японии (Кишу), где встречались эти больные, в XVI веке существовали португальские фактории.

Известны и другие формы генетического нейропатического амилоидоза — амилоидоз, описанный J. Rukavina и соавт. (1956) 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 аутомсомным доминантным типом наследования [Mahladji M. et al., 1969].

В последние годы описан ряд других форм семейного амилоидоза с поражением нервной системы. Так, финские авторы [Meretoja J. et al., 1969] наблюдали амилоидоз с атрофией роговицы и краниальной нейропатией, позже скандинавские авторы [Godmannsdsson G., 1972] описали четыре поколения исландской семьи (всего 117 человек), среди которых 19 умерли от геморрагического инсульта; на вскрытии обнаружены отложения амилоида в стенках мозговых артерий.

Продолжают описываться и другие формы семейного амилоидоза. В частности, известны теперь кардиопатический амилоидоз со смертью от прогрессирующей сердечной недостаточности — датский тип [Frederiksen T. et al., 1962], нефропатический семейный амилоидоз с глухотой, лихорадкой, крапивницей [Muckle T., Wells M., 1962].

В 1969 г. мы описали русскую семью, где в трех поколениях (всего 13 человек) только у 2 не было признаков болезни [Виноградова О. М. и др., 1969]. Заболевание начиналось до 10-летнего возраста (лишь у одного — в 37 лет). Симптомы аллергии проявлялись крапивницей, отеком Квинке, миоартралгиями, абдоминалгиями, сопровождалась лихорадкой, поносами. В период обострений отмечались увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, диспротеинемия, повышение СОЭ, анемия; у 7 из 13 выявлен амилоидоз с преимущественным поражением почек и периколлагеновым отложением амилоида. 5 человек умерли в течение 3—35 лет от начала почечных проявлений. Таким образом, данное наблюдение напоминает описание T. Muckle и M. Wells, но отличается отсутствием глухоты и другим характером отложения амилоида по отношению к волокнистым структурам. Последнее обстоятельство послужило поводом для выделения этого варианта в самостоятельную форму генетического амилоидоза, хотя названные критерии и не имеют, очевидно, абсолютного значения.

Из всех перечисленных форм наследственного амилоидоза поражение почек, часто определяющее прогноз, является наиболее постоянным и выраженным признаком при периодической болезни с лихорадкой, абдоминальным и плевральным синдромами [Виноградова О. М., 1973, Heller H. et al., 1961], при форме с крапивницей, глухотой, лихорадкой [Muckle T., Wells M., 1962], шведском варианте [Bergman F., Warmenius S., 1968]

---

Клинико-морфологический вариант

---

Мезенхимальный

»

»

Паренхиматозный

»

»

»

»

»

---

Мезенхимальный

»

Паренхиматозный

Паренхиматозный

»

Мезенхимальный

»

Таблица 13 Классификация амилоидоза

Форма	Основной механизм развития	Клинический тип	Морфологический вид в зависимости от отношения амилоида к волокнам соединительной ткани
<p>Идиопатический (первичный)</p> <p>Наследственный (генетический):</p> <p>1) периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)</p> <p>2) семейный амилоидоз с лихорадкой, крапивницей и глухотой (форма Muckle и Wells)</p> <p>3) семейный амилоидоз с аллергическими проявлениями, лихорадкой и нефропатией (форма O. M. Виноградовой и др.)</p>	<p>Неизвестен</p> <p>Генетический дефект синтеза фибриллярных белков тела (наследственная ферментопатия)</p>	<p>Системный</p> <p>Кардиопатический</p> <p>Нейропатический</p> <p>Нефропатический</p> <p>Энтеропатический</p> <p>Гепатопатический</p> <p>Нефропатический</p> <p>Нефропатический</p>	<p>Периколлагеновый</p> <p>»</p> <p>»</p> <p>Периретикулярный</p> <p>»</p> <p>»</p> <p>»</p>
<p>4) семейный нефропатический амилоидоз, типы:</p> <p>I — португальский</p> <p>II — Rukavina et al.</p> <p>III — Van Allen et al.</p> <p>IV — Maretoja</p> <p>5) семейный кардиопатический амилоидоз</p> <p>Приобретенный (вторичный):</p> <p>1) амилоидоз как осложнение хронических инфекций, коллагеновых болезней и злокачественных опухолей</p> <p>2) параамилоидоз (амилоидоз при парапротеинемических гемобластозах)</p> <p>Старческий амилоидоз</p> <p>Локальный опухолевидный</p>	<p>Нарушение иммунологического гомеостаза</p> <p>Неопластическая трансформация клеток белково-синтетической системы</p> <p>Инволютивные нарушения обмена белка, возрастная брадитрофия тканей</p> <p>Неизвестен</p>	<p>Нейропатический</p> <p>Кардиопатический</p> <p>Нефропатический</p> <p>Эпинефропатический</p> <p>Гепатопатический</p> <p>Смешанный</p> <p>Кардиопатический</p> <p>Триада Schwartz (сердце, головной мозг, поджелудочная железа)</p>	<p>Периретикулярный</p> <p>»</p> <p>Периретикулярный</p> <p>Периретикулярный</p> <p>»</p> <p>Периколлагеновый</p> <p>»</p>

с лихорадкой и абдоминальными болями, немецком [Ostertag В., 1932] — с гипертонией и гепатоспленомегалией, польском [Alexander F., Atkins E., 1975] — с гипертонией и русском варианте наследственного амилоидоза с аллергией [Виноградова О. М. и др., 1969].

Хотя до последнего времени общепринятой классификации амилоидоза не существует, различные формы его наиболее полно отражены в табл. 13. Приведенная в ней классификация, предложенная В. В. Серовым (1972), напоминает в определенной степени классификацию Н. Heller и соавт. (1964). Эти классификации содержат ряд принципиально важных моментов, требующих пояснения. В зависимости от отношения амилоида к волокнам соединительной ткани различают периретикулярный и периколлагеновый амилоидоз. Для периретикулярного амилоидоза, при котором отложения амилоида располагаются по ходу содержащих ретикулин мембран, характерно поражение почек, печени, селезенки, надпочечников, кишечника, интимы сосудов мелкого и крупного калибра (паренхиматозный клиничко-морфологический вариант амилоидоза, по терминологии старых авторов). При периколлагеновом амилоидозе отложение амилоида происходит по ходу коллагеновых волокон. Поражаются адвентиция сосудов среднего и крупного калибра, строма миокарда, мускулатура, кожа, нервы (мезенхимальный клиничко-морфологический вариант амилоидоза, по терминологии старых авторов). В этих классификациях заслуживает внимания попытка дополнить клиничко-морфологические критерии патогенетическими представлениями. Однако этого мало — они должны быть дополнены амилоидозом стромы опухолей эндокринной системы, прежде всего APUD-системы (апуд-амилоид). Вероятно, амилоидоз как проблему объединяют диспротеинемия, являющаяся выражением нарушенного белкового обмена, единая роль трансформации клеток в возникновении фибриллярной структуры амилоида (независимо от того, является ли эта трансформация реактивной, неопластической или обусловленной генетически), единая субмикроскопическая структура амилоида.

В основе амилоидоза лежат сложные изменения белково-углеводного обмена, приводящие к образованию во внутренних органах особой субстанции и в конечном итоге к нарушению функции органов. Эту субстанцию Virchow (1853) назвал амилоидом, поскольку в реакции с йодом она напоминала крахмал. В последующие 100 лет интенсивно изучалась химическая природа этого вещества. Было 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 ткане-

вых белках, гиалине и коллагене. Показано наличие в амилоиде белков, близких по своим электрофоретическим иммунофоретическим свойствам к  $\alpha_1$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинам, а также альбумина, фибриногена, довольно большого количества нейраминной кислоты, происходящие от которой связывают с гликопротеидными фракциями сыворотки. Среди полисахаридов выделяют галактозу и глюкозу, в меньших количествах галактозамин, глюкозамин, маннозу и фруктозу, не постоянно находят гиалуроновую кислоту, хондроитин-сульфат, 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. С помощью электронно-микроскопических и рентгеноструктурных методов четко показаны упорядоченность строения амилоида, наличие в нем волокнистых (фибриллярных) структур. Размеры фибриллы колеблются от 7,5 до 10 нм в поперечнике при длине до 800 нм; она состоит из двух расположенных параллельно филаментов размером 2,5 нм. С фибриллярной структурой амилоида связывают его отличительные поляризационно-оптические и тинкториальные свойства — дихроизм, специфическое окрашивание конго красным, йодом и особенно метиловым фиолетовым и тиофлавином Т. Благодаря этому очень рано можно обнаружить в тканях отложения амилоида. Как показали рентгенокристаллографический и инфракрасный анализы, фибрилла состоит из полипептидных цепей с кросс-бета-конформацией [Eanes E., Glenner G., 1968, Termine J. et al., 1972], что определяет двойное лучепреломление при окраске конго красным, столь свойственное амилоиду [Glenner G. et al., 1974].

Важным шагом в изучении амилоидной фибриллы явилось установление двух типов фибриллярного белка: белка, гомологичного различным частям легких  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов, антисыворотки к которым реагируют с белком Бенс-Джонса, и белка АА, не связанного с иммуноглобулинами и имеющего антигенное сродство к сывороточному компоненту (SAA), который считается циркулирующим предшественником амилоидной фибриллы и обнаруживается в малых количествах у здоровых людей, при беременности (указанные в скобках обозначения соответствуют принятой в 1974 г. номенклатуре амилоидоза) [Wegelius O., 1974]. Оказалось, что первый тип фибриллярного белка встречается преимущественно у лиц, страдающих первичным амилоидозом, а также амилоидозом при миеломной болезни [Glenner G. et al., 1973]. Обычно это сочетается у данной группы больных с обнаружением в моче и сыворотке белка Бенс-Джонса или моноклональных иммуноглобулинов, иногда в 100% случаев [Isobe T., Osserman E., 1974]; при этом указывается на идентичность аминокислотного состава

сывороточного и мочевого белка Бенс-Джонса и амилоидной фибриллы [Glennep G. et al., 1971; Terry W. et al., 1973]. Второй тип фибриллярного белка амилоида найден у больных вторичным амилоидозом (особенно при хроническом воспалении, карциномах, лимфомах) [Rosenthal C. I., Franklin E. C., 1975] и амилоидозом при периодической болезни. В последние годы установлено, что помимо фибрилл, амилоид включает другую структурную единицу — так называемый Р-компонент, представляющий агрегацию 5-глобулярных единиц диаметром 2—2,5 нм каждая. По аминокислотному и углеводному составу Р-компонент отличается от фибрилл и оказывается близким к некоторым белкам плазмы крови. Эти данные о структуре амилоида позволяют лучше понять механизмы его образования, т. е. морфогенез и патогенез амилоидоза.

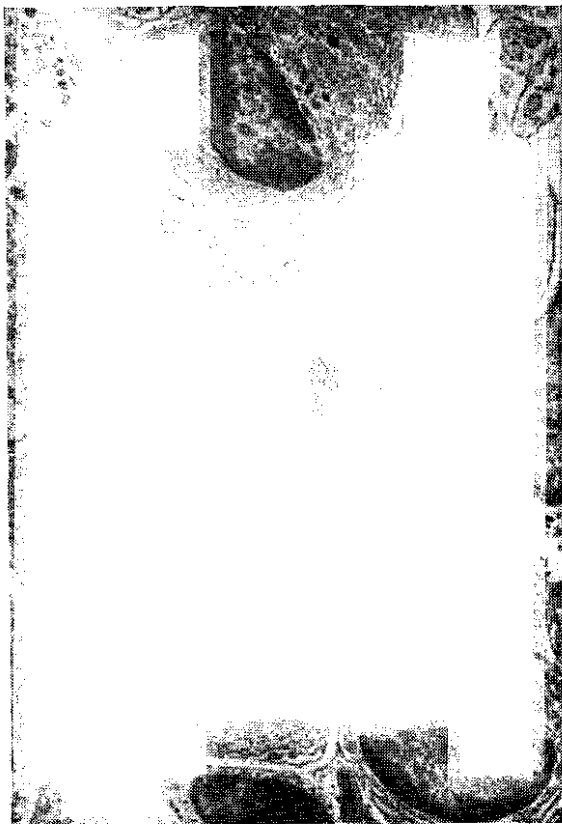
### МОРФОГЕНЕЗ

Представления о морфологии амилоидогенеза претерпели значительные изменения в связи с новыми данными о природе и структуре амилоидного вещества. Руководствуясь имеющимися в настоящее время данными, прежде всего экспериментальными, можно считать [Серов В. В., Тихонова Г. Н., 1976], что морфогенез амилоидоза складывается из следующих звеньев: 1) клеточные трансформации ретикулоэндотелиальной системы, предшествующие появлению клона клеток-амилоидобластов; 2) синтез амилоидобластами основного компонента амилоида — фибриллярного белка (фибрилл), 3) агрегация фибрилл амилоида; 4) соединение агрегированных фибрилл с белками и гликопротеинами плазмы, а также с кислыми гликозаминогликанами ткани и образование сложного гликопротеина-амилоида.

Клеточные трансформации ретикулоэндотелиальной системы, предшествующие появлению амилоидобластов, составляют сущность преамилоидной стадии, которая хорошо изучена лишь при вторичном амилоидозе человека и экспериментальном амилоидозе. Преамилоидная стадия — пиронинофильная стадия [Teilum G., 1956, 1964], характеризующаяся плазматизацией органов ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, печени. Однако скопления пиронинофильных клеток в этой стадии можно встретить и в других органах (клубочки почек, перибронхиальная соединительная ткань, строма миокарда и др.).

На основании электронно-микроскопического исследования селезенки, печени и почек при экспериментальном амилоидозе можно считать, что клеточные трансформации ретикулоэндотелиальной системы в преамилоидной стадии обусловлены двумя классами клеток — плазматическими и лимфоцитоподобными (рис. 41), гематогенная природа которых не вызывает сомнений [Баранов В. Н., 1973; Грицман А. Ю., 1974]. В селезенке

Рис. 41. Преамилоидная стадия поражения селезенки. В селезенке большое количество плазматических и активных дифференцированных ретикулярных клеток. X17 500.



в конце преамилоидной фазы наряду с гиперплазией ретикулоэндотелиальных элементов наблюдается уменьшение лимфоидных элементов в фолликулах; то же отмечается и в других лимфатических органах. Это уменьшение связывают с избирательной элиминацией тимусзависимых лимфоцитов [Hardt F., Claesson M., 1972; Scheinberg M. et al., 1975]. Опыты, в которых при экспериментальном амилоидозе использовали цитостатики и рентгеновское облучение, свидетельствуют, что из разрушающихся пиронинофильных клеток (возможно, Т-лимфоцитов) выделяется фактор, «настраивающий» элементы ретикулоэндотелия (макрофаги) на синтез амилоидного белка [Hardt F., Claesson M., 1972].

Синтез фибриллярного белка амилоида клетками мезенхимального происхождения [Баранов В. Н., 1973; Zucker-Franklin D., Franklin E., 1970] можно считать доказанным, но единого мнения о том, какие клетки продуцируют фибриллярный белок амилоида, нет. Ведущим звеном амилоидогенеза М. Scheinberg (1978) считает активацию макрофагальной системы и поликлональную (или моноклональную) стимуляцию В-клеток,

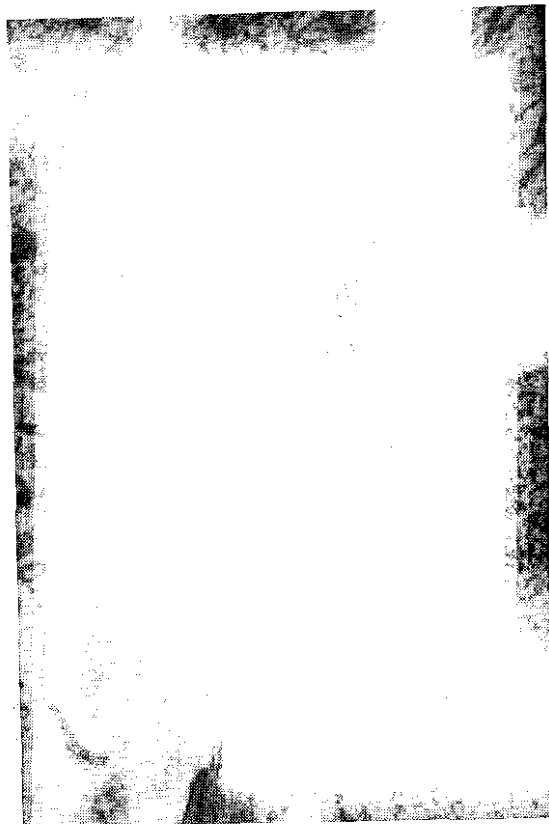


вызванные амилоидогенными стимуляторами. Однако четких данных о принадлежности макрофагов или В-клеток к синтезу фибрилл амилоида нет [Benson M. et al., 1977]. Одни авторы считают макрофаги источником фактора, индуцирующего амилоидогенез [Scheinberg M., 1978], другие — отводят макрофагам роль амилоидпродуцирующих [Hardt F., Claesson M., 1972] или фибриллообразующих клеток [Cohen A., 1976]. В последнем случае предполагается, что макрофаги поглощают растворимый предшественник амилоида, который в процессе гидролиза преформируется в фибриллы, экскретируемые из клеток как непереваренные остатки [Ruinen L., 1976].

Считается, что существует явный параллелизм между уменьшением фагоцитирующей активности клеток и формированием амилоида [Zschesche W., 1972; Hardt F., Ranlov P., 1976]. Ряд авторов предполагают, что ответственными за синтез фибрилл амилоида являются фибробласты [Shibolet S., 1967]. U. Runne и С. Orfanos (1977), изучая первичный амилоидоз кожи и симптоматические его формы, пришли к выводу, что амилоид в этих случаях продуцируется «неправильно программированными» фибробластами. По мнению этих авторов, фибробласты кожи способны синтезировать в физиологических условиях коллаген, эластин, гликозамингликаны, а при патологических состояниях — фибриллярные компоненты амилоида, гиалин и другие вещества. Помимо фибробластов, синтез фибрилл амилоида связывают и с эндотелиальными клетками [Cohen A., 1965]. Показан, например, синтез амилоидных фибрилл в культуре эндотелиальных клеток синусоидов амилоидного животного [Iwata T., 1972]. В последнее время появляется все больше фактов в пользу того, что при некоторых формах амилоидоза фибриллы амилоидного вещества строятся плазматическими клетками, синтезирующими иммуноглобулины. С. Kjeldsberg и соавт. (1977) наблюдали внутриклеточное образование амилоида в миеломных клетках при миеломе легких цепей типа  $\lambda$ . Большая часть клеток миеломы при иммунофлюоресцентном исследовании давала свечение только в случае применения антисыворотки к легким цепям типа  $\lambda$ . Электронно-микроскопические данные позволили считать причастными к образованию амилоидных фибрилл пластинчатый комплекс и лизосомы.

Вопрос о причастности того или иного вида клеток к синтезу фибрилл амилоида при различных формах и типах амилоидоза не решен. Есть все основания считать, что фибриллы амилоида продуцируются камбиальными элементами мезенхимального происхождения, которые названы амилоидобластами [Серов В. В. и др., 1974]. Источником амилоидобластов могут стать клетки-предшественники разных специализированных мезенхимальных структур органов и тканей. Структурно-функциональные особенности их в значительной мере определяют «происхождение» амилоидобластов. В роли амилоидобластов селезенки чаще всего выступают дифференцированные ретику-

Рис. 42. Амилоидобласт селезенки. Фибриллы амилоида образуются непосредственно у плазмалеммы, целостность которой нарушена. Электронограмма.  $\times 10\ 000$ .



лярные клетки (рис. 42), к цитоплазматической мембране которой тесно прилежат, а местами и сливаются с ней фибриллы амилоидной субстанции [Баранов В. Н., 1973; Серов В. В., Тихонова Г. Н., 1976]. По мнению большинства авторов [Iwata T., 1972; Eguchi T., 1977], фибриллярный белок амилоида в печени синтезируют в основном звездчатые ретикулоэндотелиоциты, они же способны фагоцитировать экстрацеллюлярные фибриллы. В почечных клубочках отложения фибрилл амилоида чаще всего обнаруживаются в мезангии; в роли амилоидобласта выступает мезангиальная клетка. Исследования В. В. Серова и соавт. (1976, 1977), Т. Schiragata и А. Cohen (1967) показали, что при экспериментальном амилоидозе амилоидобласты почечных клубочков больше всего напоминают активные мезангиальные клетки (рис. 43). В инвагинатах цитоплазмы этих клеток, где плазматическая мембрана не прослеживается, происходит сборка фибрилл амилоида. Некоторые авторы [Клембовский А. И., Игнатова М. С., 1970; Schirahama T., Cohen A., 1967] связывают продукцию амилоидных фибрилл в почечных клубочках с эндотелиальными клетками. F. Uchino

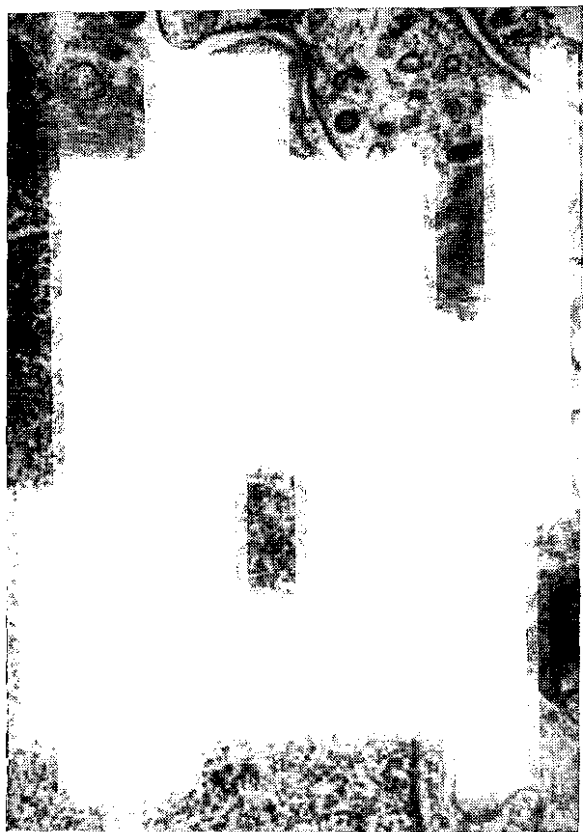


Рис. 43. Амилоидобласт почки. Амилоидные фибриллы сливаются с цитолеммой, окружая отростки клетки.  $\times 175\ 000$ .

(1967) предполагает следующую модель образования фибрилл в клетке: амилоидный белок синтезируется в гранулярной эндоплазматической сети, транспортируется в пластинчатый комплекс, где связывается с полисахаридами; образующиеся здесь везикулы сливаются с лизосомами, в которых под действием ряда факторов происходят полимеризация белка и образование фибрилл, экскретируемых в межклеточное пространство. Другие авторы считают, что фибриллы амилоида формируются из поступающего в клетку растворимого белка-предшественника [Shirahama T., Cohen A., 1973] или фагоцитируемых фрагментов разрушенных клеток, вероятно, синтезирующих растворимый амилоидный белок [Kazimierzczak J., 1972]. В связи с этим важно отметить возможность образования амилоидных фибрилл под действием лизосомных энзимов [Glennner G. et al., 1971]. Полагают, что именно в фаголизосомах происходит образование фибрилл при участии гидролитических ферментов, показана тесная связь между лизосомами и инвагинатами цитоплазмы с фибриллами амилоида [Shirahama T., Cohen A., 1975]. Считают, что цитоплазматические инвагинаты, напол-

ненные фибриллами, являются результатом экскреторного процесса.

Агрегация фибрилл амилоида зависит от ряда гуморальных и тканевых (клеточных) факторов. Среди гуморальных факторов большое значение придают дисульфидным связям и сульфгидрильным группам. При этом исходят из известного факта, что амилоид содержит большое количество дисульфидных связей и активных сульфгидрильных групп [Kozlowski H., Hrabowska W., 1970], которым отводится важная роль в механизме агрегации белков в стабильные макроструктуры. Показано, что введение тиоловых препаратов, блокирующих свободные SH-группы белковых молекул, препятствует их агрегации в фибриллы и, таким образом, задерживает образование амилоида [Тареев Е. М., Корнеева Т. С., 1970].

При агрегации фибрилл амилоида, которые являются аномальным белком, закономерны клеточные реакции резорбции этого белка — реакции фибриллоклазии (амилоидофибриллоклазии). Возникает как бы единоборство синтеза фибриллярного белка амилоида и его резорбции (единоборство амилоидобластов и амилоидокластов). Оно заканчивается в пользу синтеза фибриллярного белка амилоида, что объясняется развитием толерантности к амилоидному белку [Cathart E. et al., 1971; Cathart E. et al., 1972; Matsumoto V., 1972]. Эти положения подтверждаются в экспериментах при трансплантации амилоидной селезенки под капсулу почки интактным и амилоидным мышам [Серов В. А. и др., 1974; Серов В. В., Тихонова Г. Н., 1976], а также при имплантации крысам подкожно кусочков амилоидной почки быка [Gryes E., Castano M., 1977], в которых прослежены тонкие механизмы резорбции амилоида. Показано, что основным механизмом резорбции амилоида является фагоцитоз его макрофагами. Динамика амилоидоклазии документирована появлением в цитоплазме макрофагов (амилоидокластов) включений различных типов, отражающих этапы «переваривания» фибриллярного белка амилоида (рис. 44).

Образование амилоидного вещества, т. е. соединение фибрилл амилоида с белками и гликопротеинами плазмы и кислыми гликозамингликанами ткапи, представляет значительный этап амилоидогенеза и происходит вне клеток, в тесной связи с волокнами соединительной ткани — ретикулярными либо коллагеновыми [Missmahl H., Gafni I., 1964; Sohar E. et al., 1967]. Это объясняют качественными различиями предамилоидных гуморальных субстанций и разной долей непосредственного участия различных волокон в формировании амилоида. Не исключено, что отношение амилоидной субстанции к разным волокнам связано с участием различных клеток (плазматическая, ретикулярная клетка или фибробласт) в построении фибриллярного белка амилоида. Эти данные послужили основанием для выделения двух видов амилоида (амилоидоза) в зависимости от отношения его к фибриллярным структурам соедини-

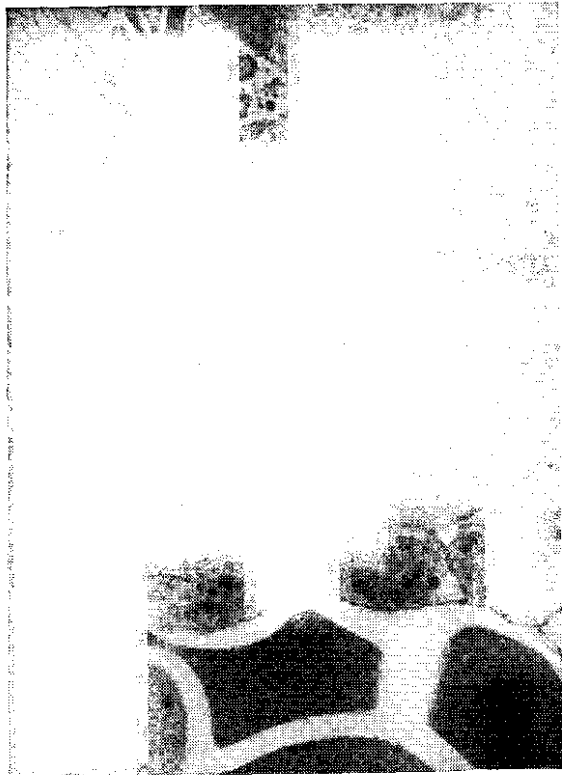


Рис. 44. Почка. Среди полей амилоида видны макрофаги - амилоидокласты, в цитоплазме которых большое количество включений с фибриллярным материалом, окруженных одноконтурной мембраной. Скопление тромбоцитов среди амилоида.  $\times 17\,500$ .

тельной ткани — периретикулярного и периколлагенового [Heller H. et al., 1964; Missmahl H, Gafni I., 1964].

На заключительном этапе амилоидогенеза исключительное значение приобретает повышение сосудисто-тканевой проницаемости, что облегчает соединение фибриллярного белка амилоида и гликозаминогликанов ткани с белками и гликопротеинами плазмы крови и определяет присутствие в амилоиде гематогенных «добавок». Об этом свидетельствуют данные экспериментов. У мышей обнаружены задержка амилоидоза на фоне гепарина и прогрессирование его при введении гиалуронидазы; введение гистамина стимулирует, а антигистаминного препарата (пипольфен), наоборот, тормозит развитие амилоидоза [Грицман А. Ю., 1974]. Повышение сосудисто-тканевой проницаемости при амилоидозе косвенно подтверждает частое обнаружение в амилоиде фибриногена — фибрина и содержащих комплемент иммунных комплексов [Еганян Г. А., 1978; Schulz R., Mildrom F., 1973], фиксация которых сама по себе способствует развитию плазматического пропитывания ткани.

Таким образом, морфогенез амилоидоза достаточно сложен, причем не все его этапы изучены одинаково.

## ПАТОГЕНЕЗ

Хотя патогенез амилоидоза, как и причины преимущественного поражения при нем некоторых органов, остаются не вполне ясными, все же имеющиеся данные позволяют понять многие звенья развития этого сложного заболевания. В настоящее время обсуждаются четыре основные теории патогенеза амилоидоза. По теории локального клеточного генеза [Teilm G., 1954] в амилоидообразовании можно выделить две фазы: предамилоидную и собственно амилоидную. Еще до выявления амилоида в ретикулоэндотелиальной системе наблюдаются пролиферация и плазмацитарная трансформация с образованием пиронинофильных клеток, богатых РНК. В собственно амилоидной фазе происходит подавление пролиферации клеток ретикулоэндотелия, характерной для иммунного ответа, истощение пиронинофильных клеток; появляются клетки, дающие ШИК-реакцию. Теория локального клеточного генеза разъясняет ряд фактов, известных из клинико-экспериментальных наблюдений. В частности, с позиций этой теории можно объяснить избирательность поражения элементов ретикулоэндотелиальной системы при вторичном амилоидозе, прежде всего областей, наиболее активных в функциональном отношении: маргинальных зон фолликулов селезенки, синусоидов печени. Данная теория указывает также место образования белков и гликопротеидов амилоида. Существенным аргументом в ее пользу являются работы, в которых достаточно убедительно показано образование амилоида в культуре ткани.

Теория диспротеиноза, или органопротеиноза, рассматривает амилоид как продукт извращенного белкового обмена. С позиций этой теории основное звено в патогенезе амилоидоза — диспротеинемия с накоплением в плазме грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков — парапротеинов. Растворимый предшественник амилоида — гликопротеин, углеводная часть которого сульфатирована, формируется главным образом в плазматических клетках пульпы селезенки. Продуцируемый клетками эндотелия сульфатированный мукополисахарид (в основном хондроитинсерная кислота) образует с этим гликопротеином уже нерастворимый комплекс — амилоид. Гиперфибриногенемия может быть также условием образования амилоида. Многие моменты этой теории опровергаются полученными в последние годы данными.

Согласно мутационной теории, которой придерживается ряд исследователей, в том числе В. В. Серов и И. А. Шапов (1977), различные варианты амилоидоза развиваются в результате мутационного образования особого клона амилоидобластов (например, под влиянием длительной стимуляции при вторичном амилоидозе), мутации гена (при генетическом и старческом амилоидозе) или опухолевой мутации (параамилоидоз, амилоидоз опухолей, локальный амилоидоз).

Иммунологическая теория амилоидоза [Löschke H., Letterer E., 1927—1932] дала толчок к дальнейшему, более целенаправленному, изучению иммунитета, которое показало, что иммунологические механизмы, несомненно, играют важную роль в формировании амилоида.

Амилоидоз при хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях у людей, экспериментальный амилоидоз, вызванный повторной стимуляцией, амилоидоз у гипериммунизированных лошадей [Хургина, 1957] указывает на значение нарушений гуморального иммунитета в его развитии. С помощью антиглобулиновых сывороток было выявлено отложение  $\gamma$ -глобулинов в амилоидных массах [Шехопин Б. В., 1966; Mellors R., Ortega L., 1956], хотя не было уверенности, что этот  $\gamma$ -глобулин является одним из основных компонентов амилоидного вещества, или позже агрегируется с ним. P. Ranlov (1967) обнаружил резкое снижение способности к формированию циркулирующих антител в пиронинофильной фазе и постепенное восстановление этой функции в амилоидной фазе. Эти результаты подтвердил J. Abuzzo (1971), который пришел к выводу о возможном вторичном участии плазматических клеток в патогенезе амилоидоза. Им же было высказано предположение о патогенетическом значении при амилоидозе нарушения синтеза антител. В. В. Серовым и Ю. Н. Зубжицким (1971) было показано в эксперименте изменение антителообразования у мышей с казеиновым амилоидозом: вместо нормальной 7S-фракции глобулинов в сыворотке животных появляется 19S-фракция глобулинов.

При изучении качественного состава иммуноглобулинов в сыворотке отмечалось снижение IgG у больных различными формами амилоидоза в зависимости от стадии процесса. При экспериментальном амилоидозе уровень сывороточных иммуноглобулинов снижается в пиронинофильной стадии с возвращением к нормальному уровню в амилоидной стадии процесса.

При исследовании иммуноглобулинов крови нами была обнаружена тенденция к повышению IgG при первичном амилоидозе (в половине случаев) и IgM — при вторичном; при наследственном амилоидозе (периодическая болезнь) эти показатели практически не отличались от нормы. Изменения в содержании  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов выявлены только при первичном амилоидозе (в половине наблюдений преобладали иммуноглобулины типа  $\kappa$ , в половине — типа  $\lambda$ ). Выявленное постоянное отклонение соотношения  $\kappa/\lambda$  свидетельствует о наличии парапротеина, хотя и в незначительном количестве.

Существенно меняя иммунную реактивность, возникновение амилоидоза сопровождается особенно отчетливо изменениями со стороны реакций клеточного иммунитета, прежде всего со стороны его Т-системы. Так, при амилоидозе обнаруживаются лимфопения с обеднением лимфоцитами всех лимфоидных органов (вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы, ки-

щечник), отсутствие реакции «трансплантат против хозяина» со стороны клеток селезенки мышей, которым вводился казеин.

У животных с казеиновым амилоидозом отсрочено отторжение кожного лоскута, что, вероятно, свидетельствует о дефекте у них клеточного иммунитета. Однако не исключено, что этот дефект может быть спровоцирован введением больших доз казеина. Поэтому важны эксперименты, показавшие, что у мышей линии A/Spell со спонтанным амилоидозом отторжение лоскута также отсрочено по сравнению с контролем [Кузнецова О. П., 1976].

При исследовании количества Т-клеток у больных различными формами амилоидоза выявляется статистически достоверное его снижение по сравнению с донорами, практически одинаковое для всех форм амилоидоза и не зависящее от стадии болезни. Количество В-клеток также снижается у больных всеми формами амилоидоза. Оценка функционального состояния Т-клеток по ответу на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) свидетельствует о значительном снижении индекса стимуляции (до 22,1 при первичном и 24,8 при вторичном амилоидозе против 96,5 у здоровых лиц [Хасабов Н. Н., 1978]).

Представляются интересными данные, полученные при изучении влияния сыворотки больного амилоидозом или амилоидных фибрилл, на митогенный ответ лимфоцитов донора. Отмечено угнетение ответа на ФГА — индекс стимуляции снижался в присутствии сыворотки больного амилоидозом и амилоидной фибриллы соответственно до 11,5 и 6,4, что подтверждает выраженность изменений Т-клеточного иммунитета при амилоидозе. Действие на митогенный ответ лимфоцитов донора проявляется в одинаковой степени в присутствии сыворотки больного как вторичным, так и первичным амилоидозом.

Обнаружено снижение количества Т-клеток как при казеиновом, так и при спонтанном амилоидозе, причем это снижение наступает еще до появления амилоида в тканях. При введении вместе с казеином иммуностимулятора — левамизола отмечается менее выраженное снижение количества Т-клеток, сопровождающееся меньшей степенью поражения органов амилоидозом (например, в селезенке при 20 инъекциях казеина амилоид был обнаружен только по ходу ретикулярной стромы фолликулов, в то время как в контрольной группе селезенка имела типичный «сальный» вид [Хасабов Н. Н., 1978]). Таким образом, подобно другому иммуностимулятору — тимозину [Денисов В. Н. и др., 1977; Scheinberg M. et al., 1976] левамизол в эксперименте вызывает замедление развития амилоидоза, которое идет параллельно восстановлению показателей клеточного иммунитета.

Результаты изучения показателей фагоцитоза также подтверждают большую заинтересованность реакций клеточного иммунитета в развитии амилоидоза. Значительные изменения характеризуют практически все фазы фагоцитоза — прилипа-



ние, поглощение, переваривание. При всех формах амилоидоза резко снижается показатель аттракции; вместо свойственного норме снижения фагоцитарного числа к 120-й минуте инкубации у больных амилоидозом отмечается его нарастание. Эти закономерности характеризуют все формы амилоидоза и мало меняются в зависимости от стадии нефропатии [Мухин Н. А. и др., 1980].

Все эти данные, полученные группой исследователей [Мухин Н. А. и др., 1979], четко подтверждают участие в амилоидогенезе клеточного иммунитета. При этом существенное значение имеет прежде всего уменьшение количества Т-лимфоцитов, иногда достигающее крайних степеней, что может быть использовано при дифференциальной диагностике, например в случаях хронического ГН. Одно только резкое снижение числа Т-клеток в периферической крови может объяснить функциональную недостаточность этой системы, подтверждаемой косвенно реакцией бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на ФГА. Обнаружена также однотипность этих изменений при различных клинических вариантах амилоидоза, что свидетельствует об общности ряда звеньев их патогенеза. Возникновение изменений клеточного иммунитета в самых ранних стадиях процесса, подтверждаемое экспериментальными данными о снижении количества Т-клеток еще до явных морфологических признаков болезни, постоянно низкий уровень клеточных реакций при дальнейшем накоплении амилоида, позволяют считать недостаточность клеточного иммунитета важнейшим условием развития амилоидоза. Полная идентичность выявленных реакций при всех формах амилоидоза, включая наследственный, как и однотипность изменений при казеиновом и спонтанном амилоидозе у животных, позволяет предположить возможность инициальной роли этих изменений и вероятность их генетической обусловленности. Последняя касается и фагоцитарной активности макрофагов, снижение которой может приводить к угнетению резорбции выпадающего амилоида.

Изменения в Т-системе иммунитета приводят к снижению контролирующего ее влияния на функцию В-клеток, в том числе белково-синтетическую. На основании уменьшения количества В-клеток, несущих на своей поверхности нормальные иммуноглобулины, можно предположить, что в общем пуле В-лимфоцитов увеличивается число клеток, синтезирующих либо отдельные фрагменты молекулы иммуноглобулина ( $\lambda$ - или  $\kappa$ -цепи), либо белок-предшественник амилоида (SAA), или другие белки, идущие на построение амилоида. Появление в крови предшественника амилоида, а затем и амилоидных фибрилл в тканях ведет к дальнейшему угнетению Т-клеточной системы иммунитета, замыкая порочный круг и обуславливая прогрессирование процесса.

Следующим этапом в амилоидогенезе следует считать нарушение равновесия процессов синтеза и резорбции амилоида

(диссоциация между фракцией амилоидобластов и амилоидокластов). Это может быть связано также с генетическим дефектом в этой системе и, в частности, с дефектом протеолитических ферментов, что обуславливает образование белка амилоидных фибрилл с последующей их агрегацией с сывороточными белками и выпадением амилоида в тканях.

Представленная концепция патогенеза амилоидоза [Мухин Н. А. и др., 1979] может оказаться полезной с точки зрения терапевтических воздействий — ограничение применения цитостатиков, изучение влияния иммуностимулирующих препаратов. Очевидно, что исследование иммунитета при амилоидозе в широком плане имеет большое практическое значение, например для оценки условий, определяющих процессы резорбции амилоида, влияния иммуноактивных веществ (КС, цитостатики и т. п.), прогнозирования выживаемости почечных трансплантатов у больных амилоидозом.

В этой связи представляют интерес исследования, посвященные выяснению особенностей резорбции амилоида в организме амилоидного и интактного реципиента с учетом роли трансплантационного иммунитета [Сура В. В. и др.; 1974; Серов В. В. и др., 1974].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления амилоидоза разнообразны и зависят от локализации амилоидных отложений, степени их распространенности в органах, наличия сопутствующих осложнений. Особенно развернутой клиническая картина становится при поражении почек — наиболее частой локализации амилоида, а также сердца, нервной системы, кишечника. Нередко многосистемность поражения определяет полиморфизм клиники. Локализованные формы амилоидоза, например амилоидоз кожи, как правило, протекают долгое время бессимптомно, так же как и амилоидоз пожилого возраста, когда нередко отложения амилоида в мозге, поджелудочной железе, сердце обнаруживаются только на вскрытии.

Хотя в последние годы в качестве причины смерти при амилоидозе все чаще описывается недостаточность различных жизненно важных органов, особенно сердечная, все же несомненно, что наиболее обычна при этом страдании смерть от уремии. Вот почему поражение почек при амилоидозе по-прежнему представляет преимущественный интерес. Теперь хорошо известна частота поражения почек при амилоидозе — не только вторичном, как считали долгое время, но и первичном и генетическом.

Постепенное распространение амилоидных отложений и все большее вовлечение в процесс сосудистой стенки обуславливают развитие ведущих симптомов амилоидоза почек — нарастающей протеинурии с типичным возникновением НС, постепен-

ного снижения почечного кровотока, уменьшения клубочковой фильтрации и появления азотемии, нередко нефрогенной гипертонии. При этом в случаях вторичного амилоидоза могут наблюдаться, а иногда и преобладать проявления того заболевания, при котором амилоидоз развился (например, симптомы ревматоидного артрита, периодической болезни, лимфогранулематоза, миеломы и др.), когда клиническая картина приобретает своеобразные черты, на фоне которых признаки нефропатии, особенно начинающейся, могут быть едва заметны.

Больных амилоидозом беспокоят общая слабость, отсутствие аппетита, наличие отеков, часто впервые возникающих на нижних конечностях, иногда распространенных и ухудшающих дыхание, пищеварение, мочеиспускание. В ряде случаев могут появиться боли в области поясницы. Развитие почечной недостаточности, артериальной гипертонии, присоединение осложнений или обострение заболевания, при котором развился амилоидоз, делают жалобы больных амилоидозом более многообразными. Олигурия, встречающаяся во время больших отеков, может смениться полиурией, обычной для стадии ХПН, но нередко снижение диуреза сохраняется вместе с отеком и в терминальный период болезни. Иногда возникает диарея. В некоторых случаях жалобы больных определяются амилоидным поражением сердца (одышка, аритмии), нервной системы (различные нарушения чувствительности), органов пищеварения (макроглоссия, синдром нарушения всасывания); описаны артралгии у больных амилоидозом, например, в связи с миеломной болезнью [Goldberg A. et al., 1964; Nashel D. et al., 1973].

Протеинурия — важнейший симптом амилоидоза почек — развивается при всех его формах, однако является наиболее характерной и выраженной при вторичном амилоидозе, когда она встречается в 64—72% случаев [Brandt K. et al., 1968; Triger D. et al., 1973; Jones N. et al., 1974].

При первичном амилоидозе, так же как и при некоторых формах наследственного амилоидоза, протеинурия, хотя ее и не принято считать типичной для этих вариантов заболевания, также встречается достаточно часто. Например, в большой серии наблюдений R. Kyle и E. Bayrd (1975), включающей 116 больных первичным амилоидозом, протеинурия была обнаружена у 90% больных, причем у 32 она была массивной (имелся НС).

Протеинурия как наиболее достоверный признак поражения почек может быть выявлена в разные сроки: по нашим данным, одинаково часто как в первые 3 года, так и после 10 лет существования основного заболевания. Как правило, заметная протеинурия сохраняется и при развитии ХПН, включая ее терминальную стадию.

Возможно, с мочой при амилоидозе выделяется и белоксывороточный предшественник амилоидоза (белок SAA), относительная молекулярная масса которого не превышает 100 000,

особенно при НС. Этим можно объяснить одинаковый (почти нормальный) уровень белка SAA в сыворотке крови больных как вторичным амилоидозом, для которых характерно наличие данного белка в крови, так и первичным, если у них развивается НС [Rosenthal C., Franklin E., 1975].

Окончательная оценка селективности протеинурии затруднена, так как клиренс Ig может значительно колебаться по отношению к клиренсу альбумина [Robson J., 1972]. Т. Н. Беликова (1979), анализируя индекс селективности по J. Сатегоп у 40 больных амилоидозом, обнаружила его более высокие показатели по сравнению с больными волчаночным нефритом и хроническим ГН. При сопоставлении двух групп больных амилоидозом (генетический и вторичный) выявлена более высокая селективность клиренса сывороточных белков в группе больных генетическим амилоидозом в отличие от больных амилоидозом при ревматоидном артрите и хронических нагноениях (индекс селективности соответствовал 0,2 и 0,6).

Продолжительная потеря белка почками, а также ряд других факторов (усиление распада белка в организме, уменьшение поглощения, а иногда и усиленное выделение белков через желудочно-кишечный тракт) приводят к развитию гипопротейнемии с гипоальбуминемией (иногда до 10 г/л) и связанного с ними отечного синдрома. Сочетание массивной протеинурии с большими отеками — характерный клинический признак амилоидоза почек. Как правило, отеки развиваются довольно рано и приобретают распространенный и упорный характер, оставаясь значительными даже в терминальном уремическом периоде. Хотя отеки при амилоидозе обычно возникают у большинства больных, их отсутствие может быть связано с инфильтрацией амилоидом надпочечников и потерей натрия.

Одновременно с гипопротейнемией, а иногда и опережая ее, выявляется существенная диспротеинемия. Характер ее может зависеть от особенностей того заболевания, при котором развился амилоидоз (активный туберкулез, обострение ревматоидного артрита и др.), но и сам по себе амилоидоз, как правило, сопровождается заметным, хотя и не являющимся специфическим, изменением соотношения белков плазмы. Обычно имеет место увеличение  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов сыворотки, причем гипер- $\gamma$ -глобулинемия в некоторых случаях может служить дифференциально-диагностическим признаком (например, амилоидоз и хронический ГН нефротического типа).

Можно обнаружить повышение гликопротеидов в  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -фракциях с одновременным снижением гликопротеидов в альбуминах.

Иммуноэлектрофоретически выявляются непостоянное увеличение IgA [Ossegepman E., 1966] и IgM, как и равномерное снижение IgG и титра комплемента. До последнего времени М-градиент и иммуноэлектрофоретически уточненная парапро-

теинемия описывались, исключая, конечно, амилоидоз при мие-  
ломе, только при первичном амилоидозе, но Н. Senn и соавт.  
(1966) нашли эти признаки у больного туберкулезом со вто-  
ричным амилоидозом.

Одновременно с выраженной диспротеинемией как ее про-  
явление у большинства больных отмечаются значительное по-  
вышение СОЭ и измененные осадочные пробы (тимоловая, су-  
лемовая и др.).

Весьма частым (у 83% больных, по данным Н. Senn и со-  
авт., 1966) признаком выраженного амилоидоза является ги-  
перлипидемия. Повышение содержания холестерина с  
нарушением соотношения липопротеидов и увеличением  $\beta$ -ли-  
попротеидов, триглицеридов крови может быть весьма значи-  
тельным, хотя не столь высокой степени, как при хроническом  
нефрите нефротического типа, особенно у детей. Гиперхолесте-  
ринемия обычно сохраняется и у истощенных больных (напри-  
мер, при кавернозном туберкулезе, затяжном септическом  
эндокардите, ревматоидном артрите), так же как в уремической  
стадии вместе с высокой протеинурией и отеками. Такое соче-  
тание массивной протеинурии, гипопроteinемии с гипоальбу-  
минемией, гиперхолестеринемии и отеков, составляющее клас-  
сический нефротический синдром, является весьма  
характерным для амилоидоза почек и хорошо известно кли-  
ницистам. НС развивается в среднем у 60% больных амилои-  
дозом [Cohen A., 1967].

По данным клиники, руководимой Е. М. Тареевым, этот синдром был  
выявлен примерно с одинаковой частотой у 52% больных амилоидозом, раз-  
вившимся при различных заболеваниях: у 50—60% больных — при хроничес-  
ких нагноениях и туберкулезе, у 57% — при периодической болезни с пора-  
жением почек, у 43% — при ревматоидном артрите. Это позволяет считать  
наличие НС при указанных заболеваниях, так же как при лимфогранулематозе,  
неспецифическом язвенном колите, злокачественных новообразованиях  
(особенно опухолях почек и кишечника), достоверным признаком вторичного  
амилоидоза.

НС, обусловленный амилоидозом, может протекать со все-  
ми своими классическими симптомами или без отеков, в со-  
четании с артериальной гипертонией и признаками поражения  
печени, селезенки, надпочечников, желудочно-кишечного тра-  
кта, поджелудочной железы. Наиболее характерно постепенное  
развитие НС вслед за нередко весьма длительной стадией уме-  
ренной протеинурии в отличие от хронического ГН, при кото-  
ром НС часто возникает уже в начале болезни и в дальнейшем  
рецидивирует. Правда, у некоторых больных амилоидозом по-  
явление этого синдрома, спровоцированное интеркуррентной  
инфекцией, охлаждением, травмой, лекарственными воздейст-  
виями, вакцинацией или обострением основного заболевания,  
может также казаться внезапным. При этом отеки и выражен-  
ная протеинурия, если предшествующая стадия амилоидоза не  
была своевременно выявлена, могут быть ошибочно расцене-

ны как признаки острого или обострившегося хронического нефрита.

Возникновение НС, как и при других нефропатиях, несомненно, свидетельствует о тяжести поражения почек. Его течение при амилоидозе отличается упорством, рано появляющейся резистентностью отеков к различным мочегонным средствам. Спонтанные ремиссии, хотя и описаны [Lindeman R. et al., 1961], но встречаются редко.

Помимо протеинурии, обнаруживается ряд других изменений мочи, составляющих так называемый мочевой синдром. Правда, они менее значительны и по сравнению с другими нефропатиями, как правило, мало выражены, но все же классическое определение осадка мочи при амилоидозе как «мертвого» правомерно не всегда. Обычно соответственно степени протеинурии обнаруживаются галиновые и, реже, зернистые цилиндры, не обладающие основными свойствами амилоида — метакромазией с кристаллическим фиолетовым, дихроизмом, но дающие резко положительную ШИК-реакцию. Сравнительно часто (по данным Е. М. Тареева, в 11,5% случаев) выявляются стойкая микрогематурия, иногда макрогематурия, которая, как всегда, заставляет проводить дополнительное обследование для исключения опухолевого процесса. Лейкоцитурия встречается нередко и без сопутствующего пиелонефрита. При амилоидозе можно обнаружить липидурию с наличием двоякопреломляющих кристаллов в осадке мочи [Тареев Е. М., 1958; Cohen A., 1967]. В последнее время появились сообщения [DeGosena R., 1975] о наличии в моче больных амилоидозом амилоидных фибрилл, что, однако, требует дальнейшего уточнения.

Поражение канальцевого аппарата почек при амилоидозе изучено недостаточно, однако отложение амилоида в мозговом слое может привести к полиурии и резистентности к вазопрессину [Carone F. et al., 1960; Dorhout-Mees E. et al., 1968], затруднению реабсорбции воды в собирательных трубках, канальцевому ацидозу, не поддающемуся коррекции бикарбонатом [Luke R., 1969].

При амилоидозе нарушение функции почек не всегда отражает степень гистологической загруженности их амилоидом: так, при наличии НС, несомненно свидетельствующего о значительных отложениях амилоида, экскреторная функция почек может быть сохранной. Обычно клинически почечная недостаточность при амилоидозе не отличается от ХПН другой этиологии — медленно развивающаяся азотемия со всеми известными ее симптомами, но нередко в сочетании с большой протеинурией (даже с НС) и отсутствием нефрогенной гипертонии. Быстрое (или внезапное) падение клубочковой фильтрации при амилоидозе может быть связано с тромбозом почечных вен, чему иногда способствует резкое обезвоживание в результате бесконтрольного применения мочегонных.

Клинические проявления поражения почек при наследственных формах амилоидоза во многом напоминают нефропатию при вторичном амилоидозе, но обычно сочетаются с рядом экстраренальных признаков (симптомы периодической болезни, гипертонический синдром, различные аллергические проявления). Подробнее эти варианты рассматриваются в специальном разделе.

До последнего времени вовлечение в процесс почек при первичном амилоидозе не считалось характерным, так как обычно внимание клиницистов при этом заболевании прежде всего привлекло поражение других органов и систем (сердце, нервная система, желудочно-кишечный тракт). Действительно при первичном амилоидозе, за исключением локального, всегда имеется генерализованный процесс, но нередко с преобладающей патологией того или иного органа, системы, что и побуждало некоторых морфологов и клиницистов к выделению кардиопатического, нейропатического, нефропатического и других вариантов. Так как клиника поражения почек при этом может возникнуть лишь на определенном этапе болезни, диагноз первичного амилоидоза, а следовательно, и возможность амилоидной нефропатии, должны обсуждаться во всех случаях, когда полиморфизм клинической картины, чаще длительное, реже быстрое, но всегда прогрессирующее течение болезни с драматическим финалом не могут быть объяснены наличием какого-либо другого заболевания. Из старых критериев, предложенных Libarsch, выдержали испытание временем лишь склонность к образованию узловых отложений и отсутствие предшествующего заболевания, способного объяснить имеющиеся патологические проявления.

По нашим данным, частота заболевания среди мужчин и женщин при первичном амилоидозе одинаковая. Возраст колеблется от 17 до 60 лет, а длительность болезни — от нескольких месяцев до 23 лет. Сроки начала болезни трудно установить, так как первые клинические проявления не соответствуют началу отложений амилоида. Мы обнаруживали при биопсии десны амилоид у лиц без всяких признаков болезни. Начальные симптомы заболевания весьма разнообразны. Нередко это длительно существующий моносимптом (экстрасистолия и прочие нарушения ритма и т. д.), затем присоединяются другие признаки, не всегда связанные с первоначальными проявлениями. Постепенно вовлекаются разнообразные органы, пестрота симптомов нарастает. Общие проявления (утомляемость, слабость, похудание) возникают поздно и уже при развернутой картине болезни. Более чем у  $\frac{1}{4}$  больных поражается кожа. Особенно типичны параорбитальные подкожно-клетчаточные кровоизлияния, петехии, возникающие при малейшем напряжении. В ряде случаев наблюдаются плотные отеки на пальцах рук или более распространенные, в дальнейшем с атрофией мягких тканей, что симулирует склеродер-

мию, а при болезненной отечности, скованности суставов — ревматоидный артрит. Нередко встречаются уплотнения и болезненность мышц, их атрофия, что является результатом поражения как самих мышц, так и периферических нервов (полирадикулярный и полинейропатический симптомокомплексы и т. д.). Возможны нарушения и со стороны вегетативной нервной системы, проявляющиеся слабостью сфинктеров, ранней импотенцией и т. д., а также различными психическими отклонениями при субарахноидальном отложении амилоида.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается у всех больных. В процесс могут вовлекаться сосуды любого калибра, как артериальные, так и венозные. Патология сердца характеризуется большим числом неспецифических признаков: одышка, сердцебиение, боли в груди, изменение границ и тонов, различные аритмии, симптомокомплекс того или иного порока сердца, инфаркта миокарда, перикардита и т. д. Электрокардиографическая картина также многообразна и неспецифична. Важно подчеркнуть, что поражение сердца типично для первичного генерализованного амилоидоза (ПГА) и нередко сердечная недостаточность является непосредственной причиной смерти. Во всех случаях, когда генез сердечной недостаточности, резистентной к терапии, неясен, следует думать об амилоидозе сердца, особенно у лиц пожилого возраста.

Поражение легких отмечается у половины больных и проявляется одышкой, кровохарканьем, геморрагическими инфарктами, рецидивирующими пневмониями, легочной недостаточностью, развитием картины фиброзирующего альвеолита и альвеоларно-капиллярного блока. Сочетание легочной и сердечной недостаточности утяжеляет картину заболевания и затрудняет оценку легочной патологии, однако прогрессирующая одышка, рецидивирующие пневмонии наряду с другими клиническими признаками позволяют заподозрить амилоидоз легких.

Более чем у половины больных имеются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, запоры, сменяющиеся поносами, метеоризм, рвота, тошнота, атония желудка и кишечника с признаками паралитической непроходимости, нарушение всасывания, кровотечения, утолщение стенок кишечника, стенозирование амилоидными массами просвета кишечника и желудка, амилоидные язвы с развитием перитонита и т. п. Особенно типична макроглоссия с трещинами и пролежнями. Мы наблюдали больного, у которого длина языка была 15 см. Увеличение языка ведет к дизартрии, слюнотечению, дисфагии и даже полной невозможности пережевывать и глотать пищу. Представляет интерес, что амилоид в языке не встречается при вторичном амилоидозе и генетических его формах.

Поражение органов ретикулоэндотелиальной системы встречается также у половины больных. Выраженное увеличение лимфатических узлов служило основанием в двух наших на-



блюдениях для диагноза лимфогранулематоза, саркоидоза, туберкулеза. Вовлечение в процесс печени и селезенки характеризуется увеличением и уплотнением органов при небольшой болезненности и относительной сохранности функции. Казуистическими случаями являются наличие портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Поражение надпочечников можно заподозрить при стойкой гипотонии и адинамии. Гипертензия крайне редка, возможно, потому, что поражение почек в отличие от вторичного амилоидоза встречается реже (около 40%) и менее выражено.

Среди наблюдавшихся нами больных у 10% нефропатия «открывала» болезнь, чаще небольшой протеинурией. Появление протеинурии при первичном амилоидозе, естественно, не всегда совпадает с началом болезни, при этом протеинурическая стадия может продолжаться от 2 мес до 16 лет, когда наступает смерть больных от недостаточности различных органов (в первую очередь сердца) или наблюдается переход в нефротическую стадию, что иногда может произойти остро. Общая длительность НС в среднем составляет около 2 лет [Brandt K. et al., 1968].

Поражение почек при первичном амилоидозе нередко сопровождается наличием в моче белка Бенс-Джонса.

По нашим данным, протеинурия Бенс-Джонса выявлена у 48% больных первичным амилоидозом. Хотя нередко она была перемежающейся, слабо выраженной, тест термпреципитации был положительным у всех, кроме 1 больного. Исследования крови и мочи методом электрофореза в агаре, иммуноэлектрофореза с применением антисывороток к легким цепям, выявило мало заметный М-градиент в  $\gamma$ -зоне в крови лишь у 3 больных; из них у одного в моче с идентификацией белка Бенс-Джонса типа  $\lambda$ . В остальных случаях выявить моноклональные иммуноглобулины не удалось; это свидетельствует, что парапротенны не могут влиять на уровень протеинурии.

Почечная недостаточность при первичном амилоидозе реже определяет прогноз, может быть, еще и потому, что тяжесть поражения клубочков менее выражена, чем при вторичном амилоидозе [Kyle R., Bayrd E., 1975].

Лабораторные показатели при первичном амилоидозе неспецифичны: гипохромная анемия в терминальной стадии болезни, нейтрофильный лейкоцитоз при воспалении или инфекции, повышение СОЭ при белковых сдвигах и т. д. Таким образом, лабораторные сдвиги нередко обусловлены присоединившимся осложнением. Все иммунные показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета снижены. Особый интерес представляет случай с изменением крови по типу моноклональной гамматии. Эти признаки позволяют предполагать реактивную гиперплазию иммунокомпетентной системы без тенденции к агрессивному росту. Нельзя исключить возможности участия иммуноклеточных клонов в патогенезе первичного амилоидоза, что подтверждается более частым, чем при вторичном амилоидозе, обнаружением в моче и крови белка Бенс-Джонса и плазматизацией костного мозга.

Таким образом, поражение почек при различных вариантах амилоидоза выражено по-разному, но клинические его проявления во многом совпадают (протеинурическая, нефротическая, уремическая стадии болезни).

Среди других проявлений амилоидоза следует отметить нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, прежде всего в виде изменений артериального давления. Обычно гипертонию считают несвойственной амилоидозу в отличие от других поражений почек, но все же она описывается у таких больных. По мнению Е. М. Тареева (1958), у больных с распространенным амилоидозом гипертония не является большой редкостью, что, очевидно, вполне совместимо с имеющимся представлением о типичности для амилоидоза гипотонического состояния вследствие поражения надпочечников. По данным Н. А. Ратнер и соавт. (1970), Б. М. Ковалива (1966), Н. Missmahl (1967), D. Black (1967) и др., артериальная гипертония встречается у 12—20% больных амилоидозом, а D. Trigger и A. Jones (1973) находили артериальную гипертонию у 50% больных. Этот синдром чаще возникает в конечной стадии болезни как проявление диффузного поражения почек, но может быть и в начале ее, так же как в сочетании с ИС. Среди находившихся под нашим наблюдением 97 больных у 15% артериальная гипертония обнаружена еще до появления ХПН. Патогенез гипертонии при амилоидозе изучен не до конца и, возможно, связан в большей степени с изменениями внутривисцерального кровотока из-за поражения артериол, чем с гипертрофией ЮГА. Обычно артериальная гипертония стабильна, чаще невысокая, хотя может быть и злокачественной; редки, но возможны тяжелые гипертонические кризы.

Длительное существование артериальной гипертонии приводит к поражению левого сердца с развитием сердечной недостаточности. При амилоидозе возможны также коллапсы в результате присоединения, инфекционных и тромботических осложнений или поражения надпочечников. Однако выраженная картина ХПН в связи с их амилоидозом обычно не выявляется.

В общем со стороны сердца при вторичном амилоидозе, как правило, хотя и не находят клинических изменений, обязательных при некоторых формах первичного и наследственного амилоидоза, об их возможности следует думать, если на ЭКГ возникают признаки нарушения возбудимости, но особенно — проводимости, а также различные варианты аритмий.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта возможны в начальной стадии амилоидоза в виде небольших неприятных ощущений из-за вздутия живота, понижения аппетита. Значительно ухудшает состояние больных возникновение поноса, приводящего к дальнейшему снижению питания, изменениям в водном и электролитном балансе, хотя иногда присоединение длительной диареи заметно уменьшает отеки.

Диарея возникает нередко при более низких цифрах креатинина, чем при других нефропатиях: этому могут способствовать «malabsorption-синдром», отек слизистой оболочки, дисбактериоз. Показателем поражения капилляров кишечника является повышенное выведение альбумина, меченного  $I^{131}$ . По нашим данным, поражение желудочно-кишечного тракта занимает второе место после поражения почек.

Весьма характерно вовлечение в процесс печени, селезенки и лимфатических узлов. Накопление амилоида в этих органах обычно существенно не нарушает их основных функций, если не считать часто обнаруживаемое повышение ЩФ крови при амилоидозе печени. Клинически достаточно часто (в  $2/3$  случаев) обнаруживается равномерное увеличение печени, реже (в  $1/3$  случаев) — селезенки [Тарев Е. М., 1958; Senn H. et al., 1966; Missmahl H., 1967, и др.]. Эти органы обычно плотной консистенции, безболезненны при пальпации. Правда, гепато- и спленоmegалия могут быть связаны также с особенностями течения тех заболеваний, при которых амилоидоз развился (например, ревматоидный артрит), или с его осложнениями (септический процесс, сосудистый тромбоз, сердечная недостаточность).

Поражение поджелудочной железы клинически проявляется мало, хотя возможно возникновение латентно текущего сахарного диабета (иногда у таких больных можно обнаружить преходящую небольшую глюкозурию), так же, как изменений активности некоторых панкреатических ферментов (трипсин и др.).

Неврологическая симптоматика, свойственная отдельным формам наследственного и первичного амилоидоза, при вторичном амилоидозе может появиться в терминальной (уремической) стадии болезни.

Среди других изменений, выявляемых при амилоидозе, следует назвать гиперфибриногемию, возможность гиперкоагуляции, лейкоцитоз крови, анемию (чаще в связи с развитием почечной недостаточности, но иногда и без нее или как проявление заболевания, при котором развился амилоидоз), костно-мозговой плазмоцитоз, повышение уровня гексозаминов и снижение кальция крови, развитие синдрома нефрогенного несахарного диабета в связи с поражением медуллярного слоя почек. Наконец, рентгенологически иногда обнаруживают увеличение почек, не всегда сменяющееся по мере развития нефросклероза их уменьшением.

Таким образом, клиническая картина амилоидоза почек богата симптомами, и это связано, с одной стороны, с возможностью многообразных проявлений тех заболеваний, при которых развивается вторичный амилоидоз, с другой — с особенностями самого поражения почек, прежде всего с возникновением нефротического, мочевого, гипертонического, азотемического синдромов. Определенное значение имеют и экстраре-

наль ее проявления, играющие более важную роль при первичной и наследственных формах амилоидоза, когда поражение почек может быть выражено меньше.

### ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Обычно первые признаки амилоидоза появляются через несколько месяцев, а часто и лет после возникновения заболевания, при котором амилоидоз развивается. Если же учесть, что выявление начальных симптомов амилоидоза весьма затруднительно, конкретизировать этот срок очень трудно. Так, N. Jones (1974) и A. Kennedy (1974) указывают, что средний срок между туберкулезом и последующим диагнозом амилоидоза составлял 21—22 года. D. Black (1967) описывает появление амилоидоза даже через 37 лет после остеомиелита бедра. При особых «стрессорных» условиях (обширные оперативные вмешательства, значительные кровопотери, шоковые состояния, присоединение инфекционных осложнений, вакцинации, лекарственная непереносимость и т. д.) возможно более быстрое возникновение амилоидоза почек и его бурное, иногда молниеносное прогрессирование.

Особенности течения амилоидоза, его продолжительность и прогноз зависят от многих факторов: это характер заболевания, при котором развился амилоидоз, осложнения, связанные с основной болезнью или с амилоидозом, характер терапевтических мероприятий, направленных на лечение основного заболевания или НС (в частности, использование КС и других биологически активных средств).

Безусловно, наличие распространенного лимфогранулематоза, неоперабельной опухоли или миеломы определяют злокачественность течения и фатальный исход амилоидоза уже через несколько недель после возникновения протеинурии. По нашим данным, при непрерывном рецидивировании хронических заболеваний ранняя стадия и общая продолжительность амилоидоза сокращаются соответственно до 1½ и 3—10 лет. В то же время при более благоприятном течении основной болезни на фоне антибактериального и хирургического лечения первые проявления амилоидоза могут возникнуть спустя 10—20 лет; значительно позже развивается почечная недостаточность. Наблюдения нашей клиники свидетельствуют и об ускоряющем течение амилоидоза действии КС. Например, среди тех больных ревматоидным артритом, которые по поводу основного заболевания получали преднизолон, протеинурия возникала либо в конце курса лечения, либо вскоре после его окончания и амилоидоз быстро прогрессировал при повторении этого лечения. У 3 из 12 лиц, страдающих периодической болезнью с амилоидозом, вскоре после назначения КС появились признаки почечной недостаточности.

Обычно выделяют, хотя весьма условно, несколько стадий в развитии амилоидоза почек: латентную (бессимптомную), альбуминурическую, отечную и терминальную [Терегулов А. Г., 1948], протеинурическую, отечно-гипотоническую и азотемическую [Щерба М. Л., 1963]. О существовании скрытой (бессимптомной) стадии сообщает Б. М. Ковалив (1970). Вероятно, существует стадия амилоидоза, когда клинические признаки отсутствуют, но, по мнению Е. М. Тареева (1958), наиболее типична для амилоидоза смена раннего, безотечного периода с умеренной протеинурией отечной стадией, переходящей в кахексический или уремический период. Таким образом, в общих чертах амилоидоз повторяет классическую эволюцию болезни Брайта.

Во всяком случае, одним из первых клинических улавливаемых симптомов амилоидоза почек является протеннурия, которая в этот ранний период болезни может эпизодически уменьшаться или усиливаться, особенно при обострении основного заболевания. Но обычно она довольно скоро принимает постоянный и достаточно выраженный характер. В протеинурической стадии амилоидоза можно определить периоды селективной (выведение альбуминов и низкомолекулярных глобулинов) и неселективной (выведение крупномолекулярных глобулинов) протеннурии.

Протеинурическая стадия переходит в нефротическую, для которой характерно развитие основных описанных ранее признаков НС — примерно у половины больных этот синдром, по нашим данным, появляется в первые 3 года существования протеинурии, при этом у многих уже в течение первого года.

Наконец, возникает стадия ХПН, которая, как и предыдущая, может развиваться весьма быстро. Этой стадии свойственны все основные черты нарушения концентрационной и азотовыделительной функций почек — снижение относительной плотности мочи и клубочковой фильтрации, задержка выведения креатинина и других азотистых шлаков и т. д. В ряде случаев азотемия значительно опережает нарушение концентрационной способности почек и может сочетаться с отечным синдромом. У некоторых больных азотемия появляется в очень ранние сроки амилоидоза, что дает основание ряду авторов [Щерба М. Л., 1963; Ковалив Б. М., 1966, 1970] выделять первичную азотемическую форму болезни. Дальнейшее прогрессирование амилоидоза обуславливает возникновение уремии со всеми свойственными ей симптомами.

Таким образом, классическому течению амилоидоза почек свойственно постепенное усиление протеинурии с развитием НС и ХПН, делающими прогноз заболевания серьезным. Возникновение этих проявлений, как и артериальной гипертензии, может быть внезапным, иногда спровоцированным различными добавочными факторами, что в ряде случаев обуславливает волнообразное течение болезни.

## ДИАГНОЗ

Клиническая картина амилоидоза почек неспецифична. Безусловно, выраженная протеинурия, особенно сочетающаяся с артериальной гипертонией и признаками почечной недостаточности, свидетельствует о существенном вовлечении в процесс почек. Но каждый из этих синдромов или их сочетание могут быть при других нефропатиях. Выявление же амилоидоза, особенно при наличии НС и даже почечной недостаточности, обуславливает соответствующую терапию. Является важным 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 отечного синдрома заставляет в этих случаях заподозрить развитие амилоидоза.

Появление и прогрессирование протеинурии, тем более возникновение НС или почечной недостаточности при наличии клинических или анамнестических признаков заболевания, при котором может развиваться амилоидоз, имеет первостепенное значение для диагностики. Но амилоидоз следует исключить и при отсутствии явных 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. Во всяком случае, при наличии НС у взрослых необходимо думать об амилоидозе сразу же вслед за ГН.

Среди особенностей НС, позволяющих вместе с другими признаками заподозрить амилоидоз, можно отметить выраженность диспротеинемии с гипальбуминемией, гипер- $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинемией, развивающейся иногда на этом фоне повышение  $\beta$ -глобулинов,  $\alpha_2$ -глокопротеидов,  $\beta$ -липопротеидов, появление в моче  $\alpha$ - и особенно  $\gamma$ -глокопротеидов и  $\alpha$ -липопротеидов [Адо М. А., 1965; Полянцева Л. Р. и др., 1970]. Как уже указывалось, именно при амилоидозе пик  $\alpha_1$ -глокопротеидов сыворотки и мочи достигает максимальных значений.

Случайное выявление ХПН при обычных или даже увеличенных размерах почек и большой протеинурии подозрительно в отношении наличия амилоидоза.

Вероятность диагноза амилоидоза увеличивается при обнаружении гепато- и спленоmegалии.

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 Venhold (1923), хотя большинство исследовате-

лей считают значение этой пробы весьма относительным, особенно при интерпретации ее отрицательных результатов и использовании в начальных стадиях амилоидоза. Так, А. Blum и Е. Sohar (1962) получили отрицательные пробы у 72 из 83 пациентов с гистологически подтвержденным амилоидозом. По данным В. А. Вейсмана и соавт. (1978), проба оказалась отрицательной у 55% больных с диффузным отложением амилоида в почках. Это, очевидно, зависит от многих условий, делающих ограниченными возможности использования и других красок в подобных методиках: от насыщенности органов ( в первую очередь печени) амилоидом, количества выделяемой мочи, функционального состояния клеток ретикулоэндотелия и др. [Selikoff J., Robitzek E., 1947; 1960; Blum A., Sohar E., 1962].

Единственным методом достоверной диагностики амилоидоза, как это признается большинством исследователей, в настоящее время является биопсия органа. По мнению Е. М. Тареева (1958), для подтверждения амилоидоза возможна диагностическая пункция печени, лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, которая иногда помогает уточнить также основное заболевание (туберкулез, лимфогранулематоз, злокачественная опухоль, миелома). Наиболее надежно (по данным А. Blum и Е. Sohar в 87% случаев) амилоидоз может быть обнаружен с помощью пункционной биопсии почек. Достаточно часто амилоид можно диагностировать при биопсии других органов: в 75% случаев амилоидоза почек является положительной биопсия прямой кишки, в 50% печени, в 20% — десны [Blum A., Sohar E., 1962; de Wardener, 1967, и др.]; описывается обнаружение амилоида в подкожном жире, полученном аспирацией передней брюшной стенки [Westermarck P., 1973]. По мнению Н. Missmahl (1964), биопсия прямой кишки с исследованием материала в поляризационном микроскопе является наиболее надежным методом диагностики амилоидоза, включая его ранние стадии, а благодаря технической простоте и безопасности для больного — и в стадии выраженной почечной недостаточности. По нашим наблюдениям из 65 больных амилоидозом почек (у 45 — вторичный, у 11 — наследственный, у 9 — первичный) амилоид был обнаружен при биопсии прямой кишки в 91% случаев, при биопсии ткани десны — в 44%. При анализе результатов одновременно проводившихся обеих биопсий было показано, что диагностическая ценность биопсии прямой кишки была также в 2 раза выше по сравнению с биопсией ткани десны.

При анализе корреляций между стадией амилоидоза и положительными результатами биопсий отмечено, что в протеинурической стадии биопсия десны, как правило, дает отрицательный, а биопсия слизистой оболочки прямой кишки — чаще положительный результат. При НС биопсия десны положительна в половине наблюдений, а слизистой оболочки прямой кишки — еще чаще. При ХПН биопсия ткани десны оказалась

положительной более чем в половине наблюдений, а биопсия слизистой оболочки прямой кишки — почти во всех случаях. Следовательно, биопсию слизистой оболочки прямой кишки можно рекомендовать для обнаружения амилоидоза в любой его стадии, биопсия же ткани десны чаще дает более надежные результаты при далеко зашедшем процессе (в частности, в стадии ХПН). На основании этих данных можно также считать, что при подозрении на первичный амилоидоз целесообразно прежде всего проводить биопсию ткани десны, а биопсию слизистой оболочки прямой кишки можно рекомендовать при приобретенном амилоидозе и некоторых наследственных его формах, например периодической болезни [Варшавский В. А. и др., 1976].

Таким образом, диагностика амилоидоза основана на тщательном изучении анамнеза, в том числе семейного, клинических проявлений болезни, ряда лабораторных показателей. Она становится наиболее достоверной при использовании пункционной биопсии почек и других органов.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение первичного, вторичного и наследственного амилоидоза становится необходимым прежде всего в тех случаях, когда отложения амилоида носят генерализованный характер и прогрессирование заболевания приводит к тяжелым нарушениям функций почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы. Если отложения амилоида не являются распространенными, не представляют угрозу для жизни и обуславливают маловыраженные клинические проявления (старческий амилоидоз, кожная и некоторые виды локализованной опухолевой формы), терапевтические вмешательства менее необходимы.

В подавляющем большинстве случаев терапия амилоидоза — лечение возникающей при нем нефропатии, выявляемой обычно в стадии НС. Но если диагноз амилоидоза во многих случаях можно теперь ставить с большей достоверностью благодаря использованию пункционной биопсии органов и других методов исследования, основанных на успехах морфологов и биохимиков, лечение его все еще представляет трудную задачу и часто остается весьма ограниченным.

Соблюдение в период достаточной азотовыделительной функции почек полноценного пищевого режима с ограничением хлорида натрия (поваренная соль) при наличии отеков, парентеральное введение цельной крови или, лучше, эритроцитарной массы при анемии, регулирование нарушенного баланса электролитов, осторожное назначение мочегонных и гипотензивных препаратов, а в период почечной недостаточности использование средств, применяемых при уремии, — таковы методы преимущественно симптоматического лечения больных



амилоидозом, мало чем отличающиеся от терапии других нефропатий. Однако ни рациональная диета, ни применение современных активных мочегонных и гипотензивных препаратов различного механизма действия не могут сколько-нибудь существенно приостановить прогрессирование амилоидоза с развитием почечной недостаточности. Все это заставляет искать новые средства воздействия на развивающийся амилоидоз, в связи с чем представляет интерес успешное использование в ряде случаев «печеночной» терапии, которую с известной условностью можно назвать патогенетической. Особенно это относится к лечению сырой печенью [Grossman M., 1927], длительное применение которой приводит в ряде случаев к определенному улучшению состояния. Н. Grayzell и М. Jacobi (1938) наблюдали значительное улучшение (уменьшение протеинурии, размеров печени и селезенки, тенденция к нормализации показателей пробы с конго красным) более чем у половины детей, в течение 2—5 лет получавших внутрь высушенный препарат печени. На необходимость длительной «печеночной» терапии при амилоидозе указывает Е. М. Тареев (1958). Оптимальным следует считать ежедневный прием 80—120 г сырой печени в течение 6—12 мес, учитывая возможность эозинфилии крови.

Имеющиеся в настоящее время данные о патогенезе амилоидоза позволяют говорить о некоторых других активных терапевтических методах и наметить следующие основные пути патогенетического лечения: 1) устранение факторов, способствующих образованию амилоида; 2) торможение его продукции; 3) воздействие на уже выпавший амилоид, приводящие к его резорбции. В этой связи, помимо удаления очага хронической антигенной стимуляции, могут обсуждаться применение средств, препятствующих образованию предшественника амилоида (например, торможение образования легких цепей), удаление образующихся предшественников амилоида плазмаферезом, стимуляция фагоцитоза антисывороткой к амилоиду или его составным частям и т. п.

Следует указать на важное значение активного лечения основного заболевания, при котором развивается амилоидоз. Это относится в основном к вторичному амилоидозу при хронических инфекциях и нагноительных процессах. Так, описаны случаи исчезновения признаков амилоидного нефроза в результате активного лечения висцерального сифилиса. Т. Addis (1948) отмечал значительное уменьшение признаков почечного поражения под влиянием лечения висмутом и йодом по поводу массивного гуммозного процесса в печени. Е. М. Тареев (1958) сообщает о наблюдении, в котором настойчивая противосифилитическая терапия (бийохинол, новарсенол) в течение 3 лет привела к полному исчезновению выраженного НС (исчезли отеки, достигавшие степени анасарки, общий белок сыворотки возрос с 4,8 до 7,3%, нормализовался холестерин кро-

ви, полностью исчезла протеинурия, доходившая до 33‰). Этого можно достигнуть и при туберкулезе в результате длительного применения туберкулостатических средств [Bernhardt C. et al., 1959]. На возможность ремиссии при вторичном амилоидозе указывают J. Lowenstein и E. Gallo (1970), D. Trigger и A. Jockes (1973). Большую ценность представляет ставшая классической работа А. И. Абрикосова (1935), который наблюдал в «саговой» селезенке мужчины, умершего от пневмонии, осложнившейся бронхоэктазами и абсцессом легкого, большое количество «гигантских» клеток. Эти многоядерные клетки располагались рядом с амилоидными массами, которые казались «разъединенными», узурированными. Одновременно обнаружена неодинаковая интенсивность окрашивания амилоидных масс в различных частях органа. А. И. Абрикосов делает вывод, что в данном случае можно думать о рассасывании амилоида. Позже подобные наблюдения были опубликованы Б. И. Мигуновым (1936), В. А. Добрыниной (1959), В. В. Серовым и соавт. (1974), В. В. Сурой и соавт. (1974), которые во всех деталях подтвердили мнение А. И. Абрикосова.

Значение антибиотиков, химиопрепаратов и хирургических вмешательств как способов влияния на очаги, вызывающие и поддерживающие амилоидоз, не уменьшается и в случаях развития обусловленной им почечной недостаточности. Но не всегда, к сожалению, ликвидация или достижение стойкой ремиссии основного заболевания могут задержать прогрессирование амилоидоза.

До настоящего времени еще нельзя считать ясным вопрос о действии КС на течение амилоидоза. Экспериментальные и клинические данные в этом отношении противоречивы. Указания ряда авторов [Teilum G., 1952; Latvalathi J. et al., 1953; Wegelius O., 1956; Maxwell M. et al., 1964] свидетельствуют об ускорении развития амилоидоза под действием обычно применяемых доз АКГГ, кортизона и преднизолона. Это позволяет считать амилоидоз и обусловленный им НС скорее противопоказаниями к стероидной терапии.

Вопрос о влиянии на течение амилоидоза цитостатических средств и антилимфоцитарной сыворотки еще менее ясен [Teilum G., 1954; Catchpole H. et al., 1958; Cardell B., 1961; Ranflov P., 1967]. Имеющиеся данные о заметном изменении при амилоидозе иммунных реакций, особенно клеточного иммунитета, заставляют с большой осторожностью относиться к применению иммуноактивных средств. Значительное ускорение экспериментального амилоидоза под влиянием имурана (азатиоприн) и особенно антилимфоцитарного глобулина, как было показано рядом исследователей, в том числе Р. Г. Арустамовой при нашем участии (1972), подтверждают это. Правда, особо следует остановиться на возможности использования препаратов, угнетающих функцию некоторых клонов клеток, в частности, синтезирующих легкие цепи иммуноглобулинов, уча-

ствующих в формировании амилоидной фибриллы, что имеет отношение прежде всего к первичному амилоидозу. Так, показано исчезновение под влиянием мелфалана протеинурии Бенс-Джонса [Jones N. et al., 1972; Kyle R., Bayrd E., 1975], хотя без достоверного влияния на дальнейшее течение первичного амилоидоза. В последние годы появились сообщения о будто бы успешном применении мелфалана при первичном амилоидозе с поражением почек [Schwartz R. et al., 1979]. При этом следует помнить о возможности развития при длительном применении мелфалана лейкемии [Kyle R. et al., 1974].

Как уже упоминалось, в противоположность иммунодепрессантам препараты, оказывающие иммуностимулирующее действие (тимозин, левамизол), в эксперименте как будто задерживают прогрессирование амилоидоза [Денисов В. Н. и др., 1977; Хасабов Н. Н., 1978; Scheinberg M. et al., 1976]. Однако эти, пока единичные, сообщения требуют дальнейшего подтверждения, прежде чем говорить о возможности применения подобных средств при амилоидозе у человека.

К средствам, обладающим выраженным тропизмом к тканевым клеточным элементам, в том числе к элементам ретикуло-эндотелиальной системы, относят препараты 4-аминохинолинового ряда (хингамин, резохин, хлорохин, делагил, плаквенил). Спектр действия этих антималярийных средств далеко не ограничивается только прямым влиянием на малярийный плазмодий. Суммируя проведенные исследования, можно отметить тормозящее влияние 4-аминохинолинов на синтез нуклеиновых кислот, активность ряда ферментов (аденозинтрифосфатаза, моноаминоксидаза, холинэстераза), образование кислых мукополисахаридов, стабилизацию лизосомальных мембран. Таким образом, указанные препараты могут воздействовать на процессы, играющие важную роль, с одной стороны, в синтезе амилоидных фибрилл, с другой — в создании определенной среды: основного вещества, в котором эти фибриллы располагаются.

Обоснованность использования препаратов 4-аминохинолинового ряда при амилоидозе подкреплена результатами изучения их действия при экспериментальном (казеиновом) амилоидозе у кроликов [Мухин Н. А., 1966], когда у животных, получавших делагил, были обнаружены заметная задержка появления и меньшая по сравнению с контрольной группой выраженность биохимических и морфологических признаков болезни под влиянием длительного насыщения делагилом. Из препаратов 4-аминохинолинового ряда могут быть использованы делагил и плаквенил. При обнаружении непереносимости один препарат заменяется другим. Лечение обычно начинается с дозы 0,25—0,5 г в день и проводится длительно — многие месяцы и даже годы, особенно при достижении определенного успеха, хорошей переносимости и отсутствии побочного действия. Как правило, препараты 4-аминохинолинового ряда пере-

носятся вполне удовлетворительно, однако у ряда больных возникают побочные явления, которые обычно в первые недели лечения выражаются в тошноте и рвоте, а в более поздние сроки — в нарушении зрения с помутнением роговицы. Следует также помнить о возможности лейкопении, кожных изменений и обесцвечивания волос, отклонений со стороны центральной нервной системы вплоть до психозов. Указанные изменения обратимы при отмене препаратов. Попытка лечения 4-аминохинолинами допустима в ранних стадиях амилоидоза; при далеко зашедшем процессе (НС и особенно стадия почечной недостаточности) использование этих препаратов нецелесообразно.

В последнее время получены экспериментальные данные о тормозящем влиянии на развитие амилоидоза препаратов типа колхицина [Shiragama T., Cohen A., 1974; Kedar I. et al., 1974]. Несомненно, эти препараты урежают частоту приступов периодической болезни у человека [Goldfinger S., 1972; Dinarello C. et al., 1974]. Их влияние на дальнейшее течение амилоидоза требует дальнейшего дополнительного изучения. Появившиеся сообщения о применении колхицина при амилоидозе, связанном с периодической болезнью, являются в этом отношении обнадеживающими [Nimityn P. et al., 1976; Skriniskas G. et al., 1977; Ravid et al., 1977].

Использование гемодиализа и трансплантации почек при развитии почечной недостаточности, обусловленной амилоидозом, до последнего времени не нашло распространения. Это связано прежде всего с установившимся взглядом о нецелесообразности этого лечения при любом системном заболевании из-за возможности смертельного исхода вследствие недостаточности другого органа (например, сердца). Не получен также окончательный ответ на вопрос, появляется ли амилоид в трансплантате. Но несмотря на это, предприняты попытки этих видов лечения при амилоидозе. Так, в сообщении N. Jones (1976) говорится о применении регулярного гемодиализа 29 больным с максимальным сроком лечения 63 мес и трансплантации почки 21 больному (в том числе пяти — почки от живых доноров) с максимальным сроком функционирования пересаженной почки более 3 лет. На основании анализа этих, хотя и немногочисленных, наблюдений сделан вывод, что только наличие амилоидоза не должно служить основанием для отказа от использования регулярного гемодиализа и трансплантации почки.

Таким образом, активное лечение амилоидоза почек все еще остается несовершенным, однако проводимые исследования амилоидогенеза и изучение воздействий на отдельные его звенья могут сделать прогноз при этом заболевании более оптимистичным.

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДИСПРОТЕИНОЗАХ

Прогноз при многих диспротеинозах в ряде случаев определяется поражением почек. Особенности течения нефропатии, скорость прогрессирования почечной недостаточности нередко относятся к важным факторам, влияющим на продолжительность жизни данной категории больных [Андреева Н. Е. и соавт., 1966; Carbone P. et al., 1967]. Это положение в первую очередь относится к миеломной болезни, которая, главным образом, и будет рассмотрена в этом разделе, но также к другим моноклоновым гаммапатиям — макроглобулинемии Вальден-стрема, криоглобулинемии, криофибриногенемии, болезни тяжелых цепей. Так, по данным W. Püschel и соавт. (1978), среди 120 больных с плазмоцитомой смерть от уремии наступила у 29 (24,1%); по наблюдениям E. Bayrd и соавт. (1958), этот процент приближается к 60. Поражение почек при миеломной болезни может развиваться остро (ОПН), в том числе и в связи с использованием некоторых методов обследования, например, рентгеноконтрастных.

Наиболее типично сочетание поражения почек с другими характерными признаками миеломной болезни (общие симптомы, резкая диспротеинемия, анемия, плазматизация костного мозга, изменения в костях и др.). В этих случаях миеломная болезнь и связанная с ней нефропатия обычно диагностируются своевременно.

Больной Г., 83 лет, поступил в клинику с жалобами на резкие боли в поясничном отделе позвоночника, общую слабость, сухость во рту. Около 7 лет назад впервые выявлена небольшая протеинурия (0,06—1,3%) при хорошей функции почек, затем повышение СОЭ до 25—36 мм/ч. В последующие годы протеинурия увеличилась до 2,5%; обнаружены резкое повышение СОЭ (до 70 мм/ч) при еще нормальной периферической картине красной и белой крови, протеинурия с выделением до 3 г белка в сутки и парапротеина в области  $\beta$ -фракции, увеличение числа плазматических клеток (до 23%) в костном мозге, начинающееся снижение функции почек (относительная плотность мочи 1008—1012 при креатинине крови 0,12 ммоль/л, КФ 50 мл/мин). Через год картина компрессии грудного и поясничного позвонков, спровоцированная ушибом. Отмечается дальнейшее прогрессирование миеломной болезни: появление очагов деструкции в костях свода черепа, анемии (Hb 90 г/л), лейкопении ( $3,7 \cdot 10^6$  г/л), тромбоцитопении ( $118 \cdot 10^6$  г/л), нарастание почечной недостаточности (креатинин крови 0,31 ммоль/л, КФ 20 мл/мин). Уточнен тип миеломы: парапротеин выявлен в области IgG, обнаружены легкие цепи IgG, K-типа.

Однако следует помнить, что имеются варианты множественной миеломы, когда поражение почек предшествует другим клиническим признакам болезни или выступает как единственное ее проявление [Walker W. et al., 1971; Zlotnick A. et al., 1975], «открывающее» болезнь. В последнем случае в отличие от типичного варианта болезни поражение почек долгое время ошибочно трактуется как самостоятельное почечное заболева-

ние, особенно при отсутствии обнаруживаемой обычными способами диспротеинемии.

Больной Г., 45 лет, поступил в клинику с диагнозом «острый нефрит» и жалобами на общую слабость. За 5—6 мес до поступления был обследован в связи с поездкой в санаторий — отклонений от нормы обнаружено не было; после возвращения в связи с пищевой токсикоинфекцией был госпитализирован: в стационаре впервые выявлена протеинурия до 9,9‰, возросшая затем до 13‰. При этом СОЭ оставалась в пределах 5—10 мм/ч, биохимические показатели крови — норма.

При обследовании в клинике, кроме большой протеинурии (до 6,9‰ — 7,6 г/сут) изменений со стороны внутренних органов обнаружено не было. Обращено внимание на изолированный характер протеинурии, которая не сопровождалась НС и выявляемой обычными способами диспротеинемией (СОЭ 5—10 мм/ч, нормальные электрофорграмма белков крови и осадочные пробы). Это позволило исключить первичный характер поражения почек, хотя при биопсии и были обнаружены изменения, напоминающие картину мембранозной нефропатии. Возникло предположение о миеломной болезни с поражением почек, которое было подтверждено электрофорезом белков мочи, выявившим М-градиент в зоне β-глобулинов; парапротеинемический характер его был доказан иммуноэлектрофорезом. Хотя при рентгенологическом исследовании костной системы очагов деструкции обнаружено не было, через 3 нед после поступления в стационар развилась нижняя параплегия с расстройством функций тазовых органов, пролежнями и при нарастающей интоксикации наступила смерть. На вскрытии диагноз множественной миеломы с поражением почек подтвердился.

В настоящее время миеломная болезнь относится к неопластическому поражению плазматических клеток, пролиферация которых сопровождается продукцией аномальных иммуноглобулинов. Обычно клеточная пролиферация касается только одного клона Ig. По данным обзорного исследования, обобщающего 276 больных с миеломой (Med. Res. Council., 1973), парапротеин чаще всего относился к IgG (51%) или IgA (25%); IgD встретился всего в 2% случаев. Хотя, по этим данным, белок Бенс-Джонса обнаруживался в сыворотке только у 17% больных, фрагменты легких цепей парапротеина (белка Бенс-Джонса) в моче больных миеломой выявлялись значительно чаще (в 60—70% случаев), что подтверждает высокую степень корреляции при миеломе между поражением почек и присутствием в моче белка Бенс-Джонса.

Наиболее характерными для поражения почек при миеломе считаются изменения в канальцах, значительно реже в процесс вовлекаются клубочки (главным образом в связи с отложением амилоида); нередко выявляются нефрокальциноз, обычно связываемый с гиперкальциемией, и признаки, напоминающие пиелонефрит (правда, без достаточных оснований для инфекционной природы этих изменений); наконец, можно обнаружить и явления ишемии почки, особенно если учесть частоту возникновения миеломы в пожилом возрасте. Хотя нефрокальциноз, «пиелонефритические» изменения, а также ишемия, несомненно, способствуют основному механизму поражения почек при миеломе — обструкции канальцев, они не являются специфическими для этого вида нефропатий. Под терми-

ном «миеломная почка» подразумевают характерные изменения канальцев, расширенный просвет которых заполнен особыми эозинофильными или полихроматофильными «слепками» (цилиндры с эпителиальными включениями синцитиального типа). Эти цилиндры располагаются на большом протяжении нефрона, но прежде всего в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубках. Появление интратубулярных цилиндров связывают с преципитацией белка Бенс-Джонса, которой способствуют низкие значения рН (рН 6,5—7,5 обычно ингибирует эту преципитацию). В составе цилиндров с помощью иммунофлюоресценции обнаруживают иммуноглобулины или легкие цепи белка Бенс-Джонса [Lewy D. et al., 1968], цилиндры могут также содержать альбумин, фибриноген, уропротеин Тамма—Хорсфалла [McQueen E. et al., 1966; Levy D. et al., 1968]. При отсутствии протеинурии Бенс-Джонса цилиндры обычно не находят. Иногда у больных множественной миеломой в канальцевых слепках выявляется амилоид. Так, P. Vassar и C. Culling (1962) у 57 из 87 больных обнаружили положительную реакцию на тиофлавин Т. Этот факт представляет интерес в связи с обсуждением вопроса о развитии амилоидоза при миеломной болезни, встречающегося, по данным некоторых авторов, у 20% больных [Püschel W. et al., 1978].

Несмотря на то что возникновение амилоидоза при миеломной болезни было известно уже давно и при этом делались попытки связать его с белком Бенс-Джонса, только в последние годы благодаря работам G. Glenner и соавт. (1971), выдливших с помощью протеолиза из белка Бенс-Джонса фибриллярный протеин, по физическим и ультраструктурным свойствам напоминающий амилоид, такая взаимосвязь получила некоторое обоснование: возможно, фильтрующийся белок Бенс-Джонса реабсорбируется и катаболизируется почечными канальцами, частично превращаясь в амилоид. Обнаружение связи между варибельной частью легких цепей иммуноглобулинов и амилоидом делает вполне допустимыми прямые взаимоотношения между образованием моноклонового белка при миеломной болезни и амилоидозом. Возможно, большая частота амилоидоза при IgD-плазмоцитоме (у 44% больных по сравнению с 15% при других плазмоцитоме) [Jancelevicz Z. et al., 1975], которая, как известно, характеризуется преобладанием  $\lambda$ -типа легких цепей почти у 90% больных с этим видом плазмоцитомы, и объясняется данным предположением. Такую гипотезу подтвердили W. Epstein и M. Tan (1972), показавшие *in vitro* способность лизосомальных ферментов, экстрагированных из нормальных почечных гомогенатов, превращать легкие цепи иммуноглобулинов в амилоидоподобные фибриллы. Хотя данная концепция возникновения амилоидоза при миеломе и представляется весьма интересной в обсуждении патогенеза амилоидоза вообще, проблему взаимосвязи между амилоидозом и миеломой нельзя считать решенной, так как весьма ве-

роятным кажется и факт появления старческого амилоидоза; в том числе при заболеваниях старческого возраста, к которым можно отнести и миелому.

В противоположность канальцам клубочки почек при миеломной болезни почти не изменены, исключая случаи амилоидоза, но и при нем в связи с миеломой поражение клубочков весьма умеренно. Иногда обнаруживается диффузное уплотнение капиллярных стенок, в далеко зашедших случаях напоминающее диабетический гломерулосклероз. Допускается возможность более выраженных гломерулярных поражений за счет интрамембранозных или субэндотелиальных депозитов парпротеина. Правда, эти изменения в основном выявляются при макроглобулинемии Вальденстрема и идиопатической криоглобулинемии [Verroust P. et al., 1971], но в последние годы появились описания мезангиопролиферативной гломерулопатии с субэндотелиальными депозитами и при множественной миеломе [Verroust P. et al., 1971, Riffe G. et al., 1976]. Наличие субэпителиальных депозитов, происхождение которых, как известно, связывают с иммунокомплексным генезом гломерулопатии [Dixon F., Wilson C., 1972], обычно свидетельствует о том, что к миеломной болезни присоединяется ГН [Dhar S. et al., 1977]. Представляет интерес, что в эксперименте пролиферативный ГН с субэпителиальными электронно-плотными депозитами был вызван у хомяков после имплантации им мышиний миеломы, секретировавшей  $\alpha_2$ -глобулин [Zlotnik A. et al., 1975].

В интерстиции почек при миеломной болезни выявляют участки фиброза и клеточных инфильтратов, в основном состоящих из лимфоцитов, но иногда и полиморфноядерных лейкоцитов, заставляющих заподозрить инфекцию.

Наконец, определенные изменения, прежде всего связанные с возрастом, обнаруживают в кровеносных сосудах, в которых могут выявляться и отложения амилоида.

В отличие от множественной миеломы поражение почек при других диспротеинозах носит преимущественно характер гломерулопатии без признаков канальцевой патологии. Так, при макроглобулинемии Вальденстрема чаще всего обнаруживаются изменения типа гломерулосклероза [Zollinger H., 1958], нередко с эозинофильными гиалиновыми тромбами в просвете капилляров; иммунофлюоресцентное изучение этих тромбов выявляет отложение IgM-макроглобулина [Morel-Maroger G. et al., 1970]. Поражение почек обычно возникает и при смешанном типе криоглобулинемии и характеризуется еще более выраженным иммунокомплексным механизмом — иммунофлюоресценция четко выявляет гранулярные отложения в клубочках комплексов IgG/IgM [Morel-Maroger G. et al., 1974], часто сопровождающиеся морфологической картиной пролиферативного нефрита — мезангиопролиферативного или мембранозно-пролиферативного [Imbasciati E. et al., 1979]. При криофибриногенемии основные изменения находят также



в клубочках почек, но они обычно ограничиваются образованием фибриновых тромбов [Zlotnik A. et al., 1969]. Поражение почек при болезни тяжелых цепей практически не изучено [Zlotnik A. et al., 1975].

Таким образом, изменения, возникающие в почках при различных диспротеинозах и прежде всего при миеломной болезни, разнообразны, и не всегда специфичны. Однако, несомненно, вместе с типичным для «миеломной» почки поражением канальцев они обуславливают клиническую картину нефропатии, особенностью которой следует считать фатальное развитие почечной недостаточности.

### Клиническая картина

Поражение почек при миеломной болезни клинически характеризуется прежде всего мочевым синдромом, особенностью которого является относительная изолированность протеинурии, хотя возможно обнаружение в моче большого количества цилиндров, иногда лейкоцитов; гематурия редка. Появились сообщения об обнаружении в моче больных с миеломой плазматических клеток [Riggs S. et al., 1975].

Протеинурия — наиболее постоянный симптом поражения почек при миеломе. Как уже отмечалось, протеинурия у части больных может предшествовать другим клиническим признакам миеломы или оставаться ее единственным симптомом. Качественная характеристика белка мочи во всех случаях протеинурии для диагностики миеломы приобретает исключительную ценность. По существу электрофорез на бумаге или в крахмальном геле белков суточной мочи, а так же иммуноэлектрофорез, выявляющие моноклоновый пик (М-градиент), подобный сывороточному пику [Sunderman F. et al., 1970], может служить одним из самых надежных способов правильной диагностики. Этот метод позволяет также предположить и характер нефропатии при миеломе, не прибегая к пункционной биопсии почки, которая при данной патологии опасна. Следующее наблюдение демонстрирует возможность длительного существования изолированной протеинурии как единственного симптома подтвержденной позже миеломной болезни, скудость данных, полученных при биопсии почек, осложнения этой процедуры и важность простого электрофореза белков мочи для диагностики миеломы.

Больной Ш., 50 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, резкое исхудание (за 1½ года похудел на 12 кг), чувство скованности по утрам в мелких и крупных суставах конечностей. При профилактическом осмотре примерно за 1½ года до поступления в клинику была выявлена массивная протеинурия (до 20%), которая сохранялась такой же выраженной и при последующем амбулаторном наблюдении. При обследованиях обращали на себя внимание постоянно нормальные общие и биохимические показатели крови. В клинику поступил с подозрением на амилоидоз. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Нб крови 120 г/л, СОЭ 4 мм/ч. Биохимический анализ крови без

отклонений от нормы. Белок в моче 5,5—10% (17 г/сут). Заподозрена миеломная болезнь, хотя белок Бенс-Джонса в моче не найден. Повторные исследования белков сыворотки электрофорезом на бумаге и тизелнограммы диспрегнейми не выявляли. СОЭ стойко сохранялась нормальной (4—18 мм/ч). С целью дифференциальной диагностики была произведена „закрытая“ пункционная биопсия почки, выявившая выраженную дистрофию эпителия канальцев и расщепление БМ клубочков. При электрофорезе белков мочи обнаружен М-градиент пик парапротенина в области  $\gamma$ -фракции, а затем при тщательном рентгенографическом исследовании костей черепа выявлены и костные симптомы миеломной болезни.

Экскреция с мочой альбуминов при миеломной болезни практически очень мала, чем обычно и объясняют крайнюю редкость при этой патологии (если не считать случаев присоединения амилоидоза) НС. Основную массу белков мочи в типичных наблюдениях составляет белок Бенс-Джонса, выделение которого может достигать 20 г/сут и больше. Возможно, что димеры и полимеры легких цепей, которые также встречаются в моче, образуются в канальцевой жидкости. Известно, что протеинурия Бенс-Джонса не всегда сопровождается развитием «миеломной почки», а «миеломная почка» может выявляться и при отсутствии белка Бенс-Джонса в моче [Osseman E., 1959].

В некоторых случаях миеломы в связи с тяжелым поражением канальцевого аппарата дисфункция канальцев может достигать большой степени, проявляясь клинически как парциальные нарушения, объединяемые в соответствующие синдромы. В разных комбинациях описываются ренальная гликозурия и аминоацидурия, необычно высокий клиренс фосфатов и мочевой кислоты, ацидоз проксимального типа, иногда сочетающиеся с генерализованной остеомалацией, т. е. по существу синдром Фанкони у взрослых [Maldano J. et al., 1975]. Представляет интерес тот факт, что при сочетании синдрома Фанкони и миеломы первый почти всегда предшествует диагнозу миеломы. Такая своеобразная стадия болезни может продолжаться многие годы. В противоположность этим вариантам дисфункция дистальных канальцев при миеломе редка и никогда не обнаруживается при отсутствии легких цепей глобулинов в моче. Наконец, сочетание функциональных нарушений проксимального и дистального канальцев, в частности в виде вазопрессинрезистентного нефрогенного диабета, описано [Smithline N., 1976] у больных с наличием легких цепей протеина в моче, но без диагностических признаков миеломы («нефропатия легких цепей»). Все эти данные представляют определенную практическую ценность, так как заставляют длительно наблюдать и повторно обследовать эту категорию больных с целью выявления миеломы.

Как уже указывалось, прогноз при миеломной болезни нередко определяется возникновением и прогрессированием почечной недостаточности; при этом решающую роль играет скорость нарастания азотемии. Хотя обычно развитие

почечной недостаточности связывается с возникновением характерной для миеломы тубулярной обструкции или реже присоединением амилоидоза, в патогенезе функциональных нарушений важную роль играют также сложные механизмы взаимодействия экскретируемого белка Бенс-Джонса или легких цепей протеина с канальцевым эпителием, т. е. определенное нефротоксическое влияние указанных субстанций. Так, *in vitro* в культуре ткани показано угнетение некоторых функций почечных канальцев под действием отдельных белковых фракций мочи больных миеломой (с белком Бенс-Джонса в моче) и больных с «нефропатией легких цепей» [Preuss H. et al., 1974]. Представляет интерес в этой связи и обнаруженное D. Слупе и соавт. (1974) поражение проксимальных канальцев при интраперитонеальном введении ж-типа легких цепей белка Бенс-Джонса. Определенную роль в развитии почечной недостаточности может, конечно, играть и ряд других факторов — гиперкальциемия, гиперурикемия, повышенная вязкость плазмы, усиление внутрисосудистой коагуляции.

Выявление механизма почечной недостаточности имеет значение в связи с выбором терапевтических мер, особенно примененных в ранние сроки. Так, большое потребление жидкости и ощелачивающих средств способствует лучшему выведению мочевой кислоты и кальция, гиперурикемия может контролироваться назначением аллопуринола, положительную роль играет борьба с инфекцией мочевых путей и т. п. Иногда с помощью этих мер можно добиться улучшения функций почек.

Особое место в функциональной недостаточности почек при миеломе занимает ОПН, которая иногда осложняет течение болезни. Несомненно, возникновению ОПН прежде всего способствуют дегидратация и связанные с ней повышение концентрации мочи, снижение скорости течения тубулярной жидкости. В этих условиях быстрее проявляется нефротоксическое действие белка Бенс-Джонса. Менее определена в возникновении ОПН при миеломе роль рентгеноконтрастных методов исследования (урография) таких больных. Однако все же следует избегать введения больным с миеломой контрастных веществ, а если внутривенная урография является крайне необходимой, надо исключить дегидратацию. Наконец, необходимо помнить о большой опасности для этих больных гиперкальциемии, особенно при неукротимой рвоте, когда концентрация кальция в крови может достигать 3,5 ммоль/л и больше.

Таким образом, клиническая картина поражения почек при миеломной болезни, несмотря на кажущееся однообразие (мочевой синдром с нарастающей почечной недостаточностью; редкость отечного НС и нефрогенной гипертонии) может в ряде случаев приобретать особенности, связанные с нарушением канальцевых функций (синдром Фанкони взрослых), эпизодами ОПН. Во всяком случае, при труднообъяснимой протеинурии, особенно массивной, но без других признаков НС, так же как

при симптомах парциальной недостаточности канальцев почек, прежде всего у пожилых больных, необходимо обследование на миеломную болезнь. При этом нужно помнить, что нефропатия долгое время может быть единственным, на первый взгляд изолированным, проявлением общего заболевания. Комплекс исследований, и прежде всего простой электрофорез белков суточной мочи, а по возможности также их иммуноэлектрофорез, позволяет почти с полной уверенностью подтвердить диагноз «миеломная почка».

В дифференциально-диагностическом плане следует помнить о том, что существуют редкие миеломоподобные поражения почек, возникающие при некоторых опухолях внутренних органов [Kyung-Whan Min et al., 1976]. Так, при медуллярной карциноме щитовидной железы [Ibanez M. et al., 1966], аденокарциноме поджелудочной железы [Hobbs J. et al., 1974; Kyung-Whan Min et al., 1976] могут экскретироваться избытки аномального протеина, который свободно фильтруется клубочками почек и преципитируется в канальцах, напоминая миеломное поражение почек.

Особенности клиники поражения почек при других диспротеинозах связаны с той степенью вовлечения в процесс клубочков почек, которая свойственна каждому из них. Как и при миеломной болезни, при других диспротеинозах НС встречается редко. При болезни Вальденстрема и смешанной криоглобулинемии протеинурия обычно минимальна, поэтому клиническая картина болезни, как правило, определяется не поражением почек, а вовлечением в процесс других органов. Это особенно ярко выявляется при криоглобулинемии со свойственными ей кожными симптомами (пурпура, некрозы), невритами, артралгиями, гепатоспленомегалией. Однако и при этих диспротеинозах иногда прогноз зависит от поражения почек; в том числе возможен летальный исход в связи с развитием олигурической ОПН, например, при смешанной криоглобулинемии [Tagantilo A. et al., 1979]. Как уже указывалось, поражение почек при криофибриногенемии и болезни тяжелых цепей минимально, что и обуславливает практическое отсутствие клинических признаков нефропатии при этих состояниях.

Лечение лиц, страдающих миеломной болезнью с поражением почек, безусловно, прежде всего включает современные методы терапии этого неопластического состояния. Своевременное и рациональное использование химиотерапии (мелфалан, циклофосфамид, преднизолон) и лучевой терапии в ряде случаев приостанавливает прогрессирование почечной недостаточности. При наличии нефропатии следует помнить о вреде дегидратации. Поэтому является обязательным обеспечение большого диуреза (не менее 3 л/сут), что в сочетании с ощелачиванием мочи, уменьшающим преципитацию белка Бенс-Джонса, может долго сохранять удовлетворительной функцию почек. Необходимо также по возможности корректировать гиперкаль-

циемию (гипергидратация, КС, диуретики, кальцитонин), гипериурикемию (аллопуринол), борются с повышенной вязкостью крови. В некоторых случаях хороший эффект может дать плазмаферез.

В терминальной стадии почечной недостаточности, а также в связи с эпизодами ОПН обсуждаются возможности применения перитонеального диализа и гемодиализа [Chavaz A. et al., 1976]. Хотя критерии отбора на гемодиализ больных с миеломой пока еще нельзя считать общепризнанными, все же в отдельных публикациях по этому поводу указывается на то, что гемодиализ при миеломной болезни следует проводить в тех случаях необратимой почечной недостаточности, когда отсутствуют осложнения, имеется большая вероятность хорошей ремиссии болезни, возможна значительная реабилитация [Leesch S. et al., 1972]. В последнее время появляются сообщения и о трансплантации почки при миеломной болезни.

## Глава 17

### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Опухоли различной локализации (особенно злокачественные опухоли легких, паренхимы почки, желудка, толстого кишечника, щитовидной железы, а также лимфогранулематоз, миелома), помимо симптомокомплекса, обусловленного непосредственной локализацией новообразования или его метастазов, могут сопровождаться клиническими проявлениями, связанными с неспецифическими реакциями, вызываемыми опухолью. Эти реакции, составляющие так называемый паранеопластический синдром, чрезвычайно многообразны — от местных изменений кожи до признаков развернутого системного заболевания, напоминающего ревматоидный артрит, дерматомиозит, тиреодит и др. В паранеопластический процесс вовлекаются и почки.

Поражение почек при опухолях различной локализации весьма разнообразно: нарушение обмена электролитов может привести к нефрокальцинозу, «гипокалиемической почке»; возможны механическое сдавливание мочевых путей, метастатическая инфильтрация почки, обструкция канальцев уратами или белком Бенс-Джонса и т. п. Но особое место среди почечных осложнений опухолей занимает паранеопластический НС. Так, в большой серии наблюдений, принадлежащих J. Lee (1966), среди 101 больного с НС у 10,9% была обнаружена карцинома. Этот синдром при опухолях может быть обусловлен амилоидозом почек, иногда тромбозом почечных вен (или тем и другим), связанным с опухолевым процессом, или своеобразной нефропатией, напоминающей ГН.

По существу сразу же после введения R. Virchow (1853) понятия «амилоид» появилось сообщение об амилоидозе при

лимфогранулематозе. В последующие годы была подтверждена возможность сочетания опухолевого процесса и генерализованного амилоидоза. Хотя теперь уже достаточно известен амилоидоз не только при лимфогранулематозе (реже лимфосаркоме) и миеломе, когда он встречается у 2—18% больных [Razis D. et al., 1959], но и при других опухолях, все же подобных наблюдений в мировой литературе относительно немного. Продолжают обсуждаться не только частота возникновения амилоидоза при различных неопластических процессах, но и более существенные проблемы — механизмы образования и отложения амилоида при опухолях, взаимодействие этих двух процессов в организме, влияние на частоту амилоидоза активного лечения опухоли и продления жизни больных и т. д.

Из анализа имеющихся сообщений видно, что амилоидоз как основу НС обычно описывают у больных миеломой, лимфогранулематозом и раком почки. Так, среди находившихся под нашим наблюдением 33 больных с опухолями паренхимы почки паранеопластический НС развился у 7 (18%), т. е. примерно так же часто, как и паранеопластическая нейромиопатия, но реже, чем лихорадочный (у 56%) и гематологический (60%) синдромы [Мухин Н. А. и др., 1978]; шесть из этих 7 больных умерли, у 5 на вскрытии был обнаружен амилоидоз почек. Примерно так же часто возникает амилоидоз и при лимфогранулематозе [Вермель А. Е. и др., 1974]. Причиной амилоидоза могут быть и более редкие опухоли, в том числе почек.

Например, мы наблюдали больную, страдающую злокачественной опухолью почки эмбрионального типа — ганглионейробластомой с развитием НС, обусловленного паранеопластическим амилоидозом почек.

Больная Ч., 17 лет, поступила в клинику с жалобами на повторяющийся озноб, повышение температуры тела до 38 °С, общее недомогание. Около 2 лет назад появился субфебрилитет, связывавшийся с простудным заболеванием, вскоре стали возникать более высокие подъемы температуры тела с ознобом и без видимой причины. Одновременно появились постоянно повышенная СОЭ (до 70 мм/ч), анемия (Hb до 100 г/л). За полгода до поступления в клинику развился выраженный НС: отеки ног, лица, протеинурия до 4%, гипопротейнемия до 38 г/л, гиперхолестеринемия до 8,06 ммоль/л, функция почек оставалась полностью сохранной. Было высказано предположение об амилоидозе, подтвердившееся при биопсии слизистой оболочки прямой кишки. Дальнейшее обследование, проведенное с целью выявления причины амилоидоза, включившее ультразвуковое сканирование почек, обнаружило опухоль верхнего сегмента правой почки. Произведена резекция верхнего ее полюса. Гистологическое исследование выявило ганглионейробластому.

При более распространенных карциномах (bronхов, желудка, яичников и т. д.) амилоидоз возникает, очевидно, значительно реже. Например, по данным J. Azzopardi и соавт. (1966), он встретился у 7 из 2622 больных с карциномой и саркомой.

Данные литературы, а также анализ течения болезни у наблюдавшихся нами 25 больных с морфологически подтвержденным амилоидозом, у которых были выявлены лимфогранулематоз (14), опухоли почек (7), менингиома (2), хемодектома (1), хронический лимфолейкоз (1), позволяют высказать мнение о клинике паранеопластического амилоидоза.

У подавляющего большинства больных выявляется ряд таких неспецифических симптомов, как общая слабость, бледность, похудание, истощение. Относительно часто (при лимфогранулематозе у  $\frac{1}{3}$  больных) обнаруживается диарея, которая возникает не только в стадии уремического энтероколита, но и в связи с амилоидозом кишечника с возможностью синдрома нарушенного всасывания [Svape S., 1970]. Как правило, констатируются анемия, высокие цифры СОЭ. Содержание ЩФ, как и при других формах амилоидоза, часто повышено.

Клиническая картина паранеопластического амилоидоза определяется поражением почек и в большинстве случаев проявляется типичным НС. Обычно этот синдром является первым признаком паранеопластического амилоидоза, хотя у части больных вначале наблюдается протеинурическая стадия, которая, однако, очень быстро (в течение 1—1½ лет) сменяется нефротической стадией, что следует считать особенностью паранеопластического амилоидоза.

Присоединение НС, несомненно, ухудшает состояние больных и делает более затруднительными дальнейшую трактовку клиники и ведение их. Это касается, в частности, назначения КС, которые при паранеопластическом амилоидозе могут ускорить развитие почечной недостаточности, что подтверждается следующим наблюдением.

Больная Г., 19 лет, 3 года назад обнаружила в области шеи постепенно увеличивающееся опухолевидное образование, появились артралгии, субфебрилитет. При биопсии выявлена каротидная хемодектома. Через некоторое время появились отеки ног, лица, протеинурия до 2,5%, лейкоцитурия, гематурия. В течение следующего года сформировался НС с протеинурией до 5 г/сут, снижением уровня общего белка крови до 52 г/л, повышением уровня холестерина крови до 0,94 ммоль/л. В связи с ухудшением состояния от операции удаления опухоли воздержались и была начата терапия преднизолоном (15 мг/сут). В феврале 1972 г. больная госпитализирована в клинику с картиной выраженного НС (протеинурия до 15—24 г/сут, общий белок и холестерин сыворотки крови соответственно 54 г/л и 11,83 ммоль/л). Высказано предположение об амилоидозе, которое подтвердилось при биопсии почки. Начато постепенное снижение дозы преднизолона до его полной отмены. Однако состояние больной продолжало ухудшаться за счет прогрессирования почечной недостаточности (уровень креатинина в крови повысился до 0,6 ммоль/л, КФ снизилась до 4,1 мл/мин, появились анемия, тошнота).

Таким образом, в ряде случаев опухолевый процесс может осложниться развитием амилоидоза. Является ли такая ситуация простым сочетанием двух заболеваний (например, опухоль — первичный амилоидоз или старческий амилоидоз — опухоль), не служит ли амилоидоз следствием каких-то осложненных опухолей (например, некротических, септических) или меж-

ду опухолью и амилоидозом имеется прямая (патогенетическая) связь — сложный вопрос.

В отличие от паранеопластической мембранозной нефропатии, когда иммунокомплексный механизм можно не только предположить, но и доказать путем элюирования иммунных глобулинов и установления их связи с антигенными детерминантами опухолевых клеток [Levis J. et al., 1971], патогенез паранеопластического амилоидоза остается неясным. Имеется ряд фактов, которые могут служить основанием для признания прямой связи между опухолью и амилоидозом. Так, в некоторых случаях внутри карциномы обнаруживается амилоид — в миеломатозных узлах, опухолевых узлах при лимфогранулематозе [Azzopardi J. et al., 1966], в других опухолевых узлах [Noemi-Jeana I., 1978]. Мы также наблюдали 57-летнего больного, умершего от рака почки и генерализованного амилоидоза, у которого в опухолевой ткани пораженной почки были найдены отложения амилоида [Мухин Н. А. и др., 1980].

Во всех подобных случаях можно предположить роль опухолевых клеток в образовании амилоида. Это подтверждается появившимися недавно сообщениями о В-лимфоцитарном происхождении многих лимфом и выявлении в клетках опухоли иммуноглобулинов [Taylor C., 1976]. Если же иметь в виду работы ряда авторов об участии легких цепей иммуноглобулинов, особенно  $\lambda$ -цепей, в синтезе амилоидной фибриллы [Glenner G. et al., 1971, и др.], то обнаружение в клетках опухоли моноклональных иммуноглобулинов может свидетельствовать о прямой связи между опухолью и амилоидозом. Мы наблюдали редкое сочетание амилоидоза с хроническим лимфолейкозом, который часто является В-лейкозом.

Больная Ж., 73 лет, поступила в клинику с жалобами на резкую слабость, кожный зуд, выраженные отеки ног. Считает себя больной последние 2 года, на протяжении которых сохраняются субфебрилитет, боли в правом плечевом суставе, умеренная анемия (Hb 110 г/л), относительный лимфоцитоз (40% лимфоцитов при  $7-8 \cdot 10^9$  г/л лейкоцитов), повышенная СОЭ (до 34 мм/ч). За полгода до поступления в клинику обследовалась в гематологическом отделении в связи с увеличением паховых и шейных лимфатических узлов, нарастающей анемией (Hb 66 г/л), лимфоцитозом (лимфоцитов 72% при  $5,8 \cdot 10^9$  г/л лейкоцитов). Поставлен диагноз хронического лимфолейкоза и начато лечение преднизолоном в дозе 60 мг в сутки с хорошим гематологическим эффектом, но появлением и нарастанием протенурии (до 18%) и других признаков НС (общий белок крови 38 г/л, альбуминов 16 г/л). Быстро прогрессировала почечная недостаточность, послужившая причиной смерти. На вскрытии диагноз хронического лимфолейкоза и амилоидоза почек подтвердился.

Другим свидетельством в пользу единства опухолевого процесса и амилоидоза при нем могут служить случаи развития у больных, перенесших трансплантацию почек и получающих мощную иммунодепрессивную терапию, сначала опухоли, а затем амилоидоза [Thova Y. et al., 1978], что позволяет предполагать возможность иммунного генеза паранеопластического амилоидоза.



Наконец, прямая взаимосвязь между опухолью и амилоидозом в определенной степени подтверждается хотя и редко, но все же описанными случаями регрессии клинических проявлений амилоидоза после радикального удаления опухоли [Bogaert R. et al., 1970]. Наше наблюдение также подтверждает это положение.

У больной Л., 41 года, в связи с появлением кровавого цвета мочи при обследовании выявлена протеинурия до 6—16%, при внутривенной урографии — признаки опухоли правой почки. Произведена правосторонняя нефрэктомия. В нижнем полюсе удаленной почки обнаружен узел опухоли (гистологически — рак паренхимы почки). Вне опухоли выявлен склероз многих клубочков и стенок артериол. В стенках мелких сосудов, в БМ клубочков и в интима крупных сосудов обнаружен амилоид. В связи с амилоидозом начата терапия далагиллом в сочетании с приемом сырой печени, проводившаяся в течение года. За это время отмечены нормализация СОЭ, гемоглобина, снижение протеинурии до 0,9—0,6%, полностью восстановился белковый состав крови.

Хотя среди других паранеопластических признаков НС уступает лихорадке и гематологическим изменениям, все же его появление у больного лимфогранулематозом, с миеломой, раком почки и более редкими опухолями должно заставить провести обследование в плане исключения амилоидоза (биопсия слизистой оболочки прямой кишки, ткани десны, почки).

Если амилоидоз и обусловленный им НС как проявление опухолевого процесса давно известны клиницистам, то возможность развития нефропатии по типу ГН, также причинно связанного с наличием опухоли, до недавнего времени только предполагалась. Внедрение пункционной биопсии почки в нефрологическую практику и использование новых методов морфологического исследования позволили выделить и этот вариант НС. Так, в обзоре von Tschöpe и соавт. (1976) анализируется 67 описанных к тому времени наблюдений НС, возникшего у больных с опухолями и обусловленного различными морфологическими типами изменений клубочков почек: у 50% больных диагностирован лимфогранулематоз, у 10 человек — бронхогенный рак, у 6 — рак толстого кишечника.

Морфологически изменения в почках напоминают ГН и варьируют от минимальных, четко устанавливаемых только при электронной микроскопии, до мембранозных, реже мезангиокапиллярных и лобулярных [Heaton J. et al., 1975] форм. Следует отметить преимущественное выявление мембранозных форм ГН при нефропатиях, сопровождающих карциномы, тогда как минимальные изменения клубочков наиболее часто обнаруживаются при нефропатиях, сопровождающих лимфомы.

Патогенез этих нефропатий не совсем ясен. Прежде всего это касается нефропатий при лимфомах, иммунокомплексный механизм возникновения которых отрицается. Наоборот, при карциномах развитие НС склонно объяснять действием иммунных механизмов [Asamer H. et al., 1974], приводящих к образованию и отложению на БМ иммунного комплекса. В ка-

честве антигена в этих случаях могут выступать определенные структуры опухолевых клеток, подобно малярийному, лепрозному, шистосомному антигенам, обнаруживаемым в иммунном комплексе на БМ при НС, развившемся на фоне этих заболеваний. В одной из немногих работ [Lewis J. et al., 1971], посвященных этому вопросу, делается попытка установить взаимосвязь между антиопухолевыми антителами и иммунными отложениями на БМ клубочков путем элюирования иммуноглобулинов и изучения их реакций с антигенными детерминантами клеток опухоли легкого. Авторы делают вывод, что иммунные комплексы с «гранулярным» типом свечения, выявляемым при помощи иммунофлюоресценции, имеют прямое отношение к опухоли легкого. Иммунные комплексы с наличием опухолевого антигена на БМ клубочков обнаруживались также при раке толстой кишки с развитием НС [Constanza M. et al., 1973; Conser W. et al., 1974].

Кроме возможности иммунного генеза нефропатии у этих больных, высказывается предположение и о метаболическом механизме развития НС, связанном с ростом опухоли (дефицит L-аспарагина?). Такая связь доказывается уменьшением протеинурии после удаления опухоли или успешной химиотерапии и рецидивом НС при появлении метастазов опухоли [Plager J. et al., 1970; Asamer H. et al., 1974].

Примером паранеопластического НС, обусловленного мембранозной нефропатией, может служить следующее наблюдение.

Больной Д., 55 лет, поступил с жалобами на общую слабость, постоянный кашель, иногда сухой, чаще с выделением небольшого количества мокроты слизистого характера, отеки нижних конечностей, ноющие боли в костях голени, повышение температуры тела до субфебрильной. В течение многих лет постоянно находился под наблюдением по поводу язвы двенадцатиперстной кишки. В повторных анализах мочи и крови отклонений от нормы не выявлялось. За полгода до поступления в клинику стал отмечать ластозность голени. В моче обнаружен белок до 8%. Выявлено также повышение СОЭ до 46 мм/ч. В связи с подозрением на острый, а затем и хронический нефрит находился под наблюдением в различных клиниках. Обнаруживалась картина выраженного НС с протеинурией до 70%, гипопротейнемией до 32 г/л, гиперхолестеринемией до 20,8 ммоль/л, отеками до степени анасарки. Функция почек оставалась полностью сохранной. Проводилось лечение антибиотиками, циклофосфамидом, метиндолом, мочегонными без существенного эффекта. Постепенно стал отмечать изменение формы пальцев рук и ног, неприятные ощущения в области пальцевых фаланг, а также ноющие боли по ходу костей голени. Появились постоянный субфебрилитет, кашель, что расценивалось как обострение хронической пневмонии. Лечение антибиотиками было неэффективным. Больной в течение многих лет курит, в основном папирсы, выкуривая их до последнего времени по 25 штук в день. Отец умер от рака желудка.

При поступлении и обследовании обращали на себя внимание выраженность симптома «барабанных палочек» (с рентгенологическими признаками вовлечения периоста), небольшая отечность подкожной клетчатки (проба Олдрича 7 мин). В легких — небольшая эмфизема, множественные рассеянные сухие свистящие хрипы. Печень увеличена (15/8—10—9 по Курлову), преимущественно за счет правой доли, плотноватой консистенции, с заостренным безболезненным при пальпации краем. Выявлены выраженная диспротеинемия

с повышением СОЭ до 64 мм/ч, снижением сулемовой пробы до 1 мл, резкой гипергаммаглобулинемией; наблюдался НС с потерей белка с мочой до 25 г/сут, значительной гипопротеинемией и гипоальбуминемией (общий белок 60 г/л, альбумины 15 г/л), гиперхолестеринемией выше 13 ммоль/л. Титр комплемента и содержание иммуноглобулинов не изменены. Относительная плотность мочи до 1,032, креатинин крови 0,18 ммоль/л, КФ 46 мл/мин. Констатирована картина опухоли левого легкого, подтвержденной бронхоскопией и биопсией (эпидермоидный рак бронха).

Если паранеопластический НС выявляется одновременно с опухолью или уже после ее обнаружения, то в таких случаях он обычно трактуется правильно. Вместе с тем важен факт возможности возникновения паранеопластических реакций задолго до того, как проявится сама опухоль. Наличие паранеопластических реакций, в том числе и НС несомненно, во многом определяет «атипичность» некоторых случаев опухолей, а их неправильная трактовка приводит к назначению КС, ускоряющих генерализацию процесса, и к отсрочке, иногда на весьма длительный срок, хирургического лечения. Вот почему знание паранеопластического синдрома при опухолях является важным и с практической точки зрения.

## Глава 18

### НАСЛЕДСТВЕННАЯ АМИЛОИДНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Среди наследственных форм поражения почек имеется довольно большая, неоднородная по своим клиническим проявлениям, группа семейного амилоидоза, в основе которого лежит тяжелая нефропатия. Можно выделить три основных варианта генетически обусловленной амилоидной нефропатии: первый связан с периодической болезнью, второй включает амилоидную нефропатию, сочетающуюся с высокой гипертензией, а третий объединяет случаи амилоидоза с преимущественным поражением почек, протекающие с различными аллергическими проявлениями. При первом варианте отмечается ауто-сомно-рецессивная, а при втором и третьем — ауто-сомно-доминантная формы наследования.

**Первый вариант.** Поражение почек при периодической болезни, как правило, связано с амилоидозом, возникающим у 26—41% больных (табл. 14) и приводит к летальному исходу чаще до 40-летнего возраста. Существенно отсутствие зависимости между частотой, выраженностью, длительностью, характером клинических проявлений периодической болезни и развитием амилоидоза, а также распространенность заболевания среди жителей Средиземноморского бассейна (в наших наблюдениях 88% больных — армяне). Н. Heiler и соавт. (1961) объясняют амилоидоз и периодическую болезнь генетически обусловленным нарушением метаболизма, возможностью существования двух самостоятельных генетических проявлений. При

Таблица 14. Некоторые сведения о поражении почек при периодической болезни (сводные данные)

Авторы и год	Всего больных	Частота поражения почек			Сроки развития нефропатии от начала болезни	Длительность нефропатии					Летальный исход	
		число больных	%	из них в возрасте до 40 лет		доклиническая стадия, годы	протенурическая стадия, годы	нефротическая стадия	уремическая стадия	от начала почечных проявлений	Всего больных	от почечной недостаточности
H. Heller et al., 1961	141	47	33	93,5	От 2 до 18 лет	17 (1 больной)	От 8 до 18	От 2 мес до 6 лет	От 2 до 4 лет	От 3 мес до 10 лет	12	12 (в возрасте до 25 лет)
E. Sohar et al., 1967	470	125	26,5	90	С рождения до 30 лет	6,21 (2 больных)	От 2 до 10	От 6 мес до 5 лет	От 6 мес до 6 лет	От 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> мес до 13 лет	69	67 (в возрасте до 30 лет)
Собственные наблюдения, 1978	200	82	41	82	С 8 мес до 45 лет	5,45 (8 больных)	От 1 до 13	От 5 мес до 5 лет	От 5 мес до 5 лет	От 5 мес до 26 лет	12	2 (в возрасте до 33 лет)

I фенотипе первыми возникают атаки периодической болезни, затем может присоединиться амилоидоз. При II фенотипе амилоидоз является первым признаком заболевания, а затем присоединяются приступы периодической болезни. Возможны случаи, проявляющиеся только атаками периодической болезни или только амилоидозом. Клинические наблюдения, в том числе наши, подтверждают эту концепцию. Заболевают мужчины и женщины примерно одинаково часто. Начинается болезнь у половины больных до 10 лет, а к 30 годам заболевает 84—93%. Длительность течения нефропатии после начальных ее проявлений составляет от 3 мес до 26 лет. Период доклинической стадии, которая может быть выявлена лишь с помощью пункционной биопсии, весьма разнообразен — от 5 до 45 лет. Протеинурическую стадию мы делим на: 1) период перемежающейся протеинурии (длительностью от 8 до 13 лет); 2) период стойкой протеинурии (продолжительностью от 1 года до 18 лет). НС в основном не отличается от такового другой этиологии, имеет длительность от 2 мес до 6 лет, протекает волнообразно с обострениями и ремиссиями чаще всего переходит в уремическую стадию, продолжительность которой от 5 мес до 6 лет. Изменения глазного дна и артериальная гипертония, которая редко достигает высокой степени и не отличается стабильностью, наблюдается у  $\frac{1}{3}$  больных с выраженной почечной недостаточностью. Приводим длительно прослеженное наблюдение.

В семье двое из четырех членов второго поколения (родные сестра и брат) и двое из трех членов третьего поколения (двоюродные брат и сестра — дети больных родителей) болели торакоабдоминальной формой периодической болезни, возникшей в возрасте 10—20 лет. Течение болезни было стереотипно. На 10—15-м году от начала заболевания появилась протеинурия, обусловленная амилоидозом почек (подтверждено биопсией и данными вскрытия), затем развивался умеренно выраженный НС и уремия, приводящая к смерти через 25—41 год от начала заболевания и через 15—18 лет от начала протеинурии.

Пробандом была 59-летняя армянка. В 19-летнем возрасте у нее начались приступы торакалгий, которые расценивались как рецидивирующий сухой плеврит. В течение 3 лет торакалгии были еженедельно, затем стали реже и прекратились совсем. Последующие 18 лет считала себя здоровой (в этот период родила двух девочек, старшая из которых страдала периодической болезнью и умерла от уремии через 29 лет от начала заболевания). После 18-летней ремиссии, когда больной было 40 лет, впервые возникли абдоминалгии „шквального” течения на протяжении 3 мес. После этого был 5-летний период благополучия, сменившийся опять серийными приступами болей в животе, послужившими поводом к аппендэктомии и холецистэктомии. В последующие годы абдоминалгии возникали один раз в месяц или 3—4 раза в год. Через 26 лет от начала заболевания отмечена протеинурия, которая 7 лет спустя достигла 15%. Тогда же обнаружены признаки НС (небольшие отеки, холестерин 11,83 ммоль/л, общий белок 69 г/л, альбуминов 30%,  $\alpha_2$ -глобулинов 18,3%,  $\gamma$ -глобулинов 22,4%). В крови постоянно СОЭ 40—25 мм/ч, в период приступов — нейтрофильный лейкоцитоз. Периодически повышалось АД до 220/110 мм рт. ст. На 38-году от начала заболевания и на 12-м — после обнаружения протеинурии стала явной недостаточность почек (относительная плотность мочи 1,010—1,012, КФ 47 мл/мин, креатинин сыворотки крови 0,35 ммоль/л, Нб 93 г/л). В это время приступы периодической болезни прекратились. Еще через 3 года наступил терминальный период (клубочковая фильтрация 1,62 мл/мин, креатинин сыворотки

крови 1,07 ммоль/л, холестерин 4,42 ммоль/л, Hb 65 г/л). Больная умерла от уремии на 41-м году заболевания периодической болезнью и на 15-м — от начала протеинурии.

При гистологическом исследовании подтвержден амилоидоз с преимущественным поражением почек (амилоидно-сморщенная почка). Все клубочки, за исключением боуменовы капсулы, заполнены амилоидом, отложения которого обнаружены также в артериолах, мелких артериях, БМ атрофичных и опавшихся канальцев. В селезенке, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, языке, желудочно-кишечном тракте, легких, сердце амилоид обнаружен главным образом в артериолах и капиллярах.

Несмотря на генерализованный характер амилоидоза при периодической болезни, клинические проявления его в основном связаны с поражением почек, поэтому обнаружение протеинурии (транзиторной, следовой) всегдастораживает. Среди лабораторных данных, в основном неспецифичных, отражающих степень активности асептического воспаления серозных оболочек (в период приступов болезни) или недостаточность функции, главным образом почек, заслуживает внимания постоянно высокий уровень в сыворотке фибриногена, белка АА (основной компонент амилоидных фибрилл), IgM, ацетилхолина, гистамина, серотонина, в меньшей степени показателей активности симпатико-адреналовой системы, ферментов нейтрофилов при снижении признаков иммунной активности. Надежным подтверждением диагноза амилоидоза является биопсия тканей при соответствующей окраске и поляризационной микроскопии. Наиболее информативна биопсия почки и слизистой оболочки прямой кишки, выявляющая амилоид соответственно у 87 и 75% больных. При биопсии почки в доклинической стадии может обнаруживаться картина мембранозного поражения капилляров клубочков, без признаков отложения амилоида [Виноградова О. М., 1973]. В последующие годы, как показали собственные наблюдения, развивается типичный амилоидоз. Это позволяет ранние морфологические изменения считать предамилоидными и рассматривать их как неспецифические, сходные с начальными морфологическими изменениями при нефритах. Важно отметить также, что у некоторых лиц, страдающих периодической болезнью, кроме микрогематурии, может быть макрогематурия различной длительности, что связано, вероятно, с поражением сосудов амилоидом. В этих случаях мы наблюдали развитие амилоидоза через 6—30 лет. Таким образом, макрогематурию при периодической болезни правомочно рассматривать как предвестник амилоидоза.

Расположение, ультраструктура амилоида в почках при периодической болезни идентичны вторичному и экспериментальному амилоидозу. В других органах амилоид откладывается преимущественно в мелких сосудах, капиллярах, не давая ярких клинических признаков и не влияя на прогноз заболевания.

В литературе встречается описание случаев периодической болезни в семьях, где наряду с амилоидозом наблюдалась глу-

хота [Матон Н., 1968] с передачей этих признаков по рецессивному или доминантному типу (что правильнее рассматривать как ложно-доминантный) при высокой пенетрантности гена или как проявление гомозиготного состояния. Подобные примеры свидетельствуют о разнообразии фенотипических вариантов в пределах этой группы наследственного амилоидоза.

**Второй вариант.** Впервые описан B. Ostertag (1950), позже — S. Weiss и D. Page (1973), F. Alexander и E. Atkins (1975) и др. Во всех случаях ведущими являлись прогрессирующая почечная недостаточность, гипертония, нередко гематурия, спленомегалия. Этнической избирательности не наблюдалось. Возраст, в котором начинается заболевание, варьирует от 10 до 40 лет с длительностью течения его от 3 до 26 лет. Больные умирают от уремии. На вскрытии во всех случаях обнаруживаются генерализованный амилоидоз с поражением мелких сосудов всех органов. Особенно тяжело страдают клубочки почек и стенки почечных сосудов.

**Третий вариант.** Описан в 1936 г. E. Maxwell и D. Kimbell, а более подробно — T. Muckle и M. Wells (1962), O. M. Виноградовой и соавт. (1969, 1975) и др. Наиболее распространен и встречается, по-видимому, на всех континентах. Развивается заболевание в детском или юношеском возрасте. Основные клинические признаки: разнообразные аллергические проявления (уртикарная или полиморфная сыпь, отек Квинке, нередко сопровождающиеся лихорадкой, абдоминалгией, диспепсическими расстройствами, гепатолиенальным синдромом, лимфаденопатией, артромиалгией; наблюдаются также рецидивирующий иридоциклит, эозинофильные инфильтраты в легких и т. д.), возникающие от неизвестных причин и проходящие спонтанно через 2—7 сут с последующей ремиссией различной длительности. Несколько позже (ко второму десятилетию жизни) у многих развиваются прогрессирующая глухота, амилоидоз почек, который и является причиной смерти больных от уремии в возрасте 20—59 лет. Кроме основных проявлений, у некоторых членов семьи встречаются глаукома, косоглазие, утолщение кожи, гипогонадизм, эпилепсия, деменция, полиневрит, гиперглицинурия и др.

На вскрытии во всех случаях находят генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением клубочков и сосудов почек. G. Lague и соавт. (1972) при исследовании внутреннего уха выявили отсутствие спирального (кортиева) органа, чувствительного эпителия, атрофию улиточного нерва и окостенение мембран.

Наглядным примером третьего варианта наследственной амилоидной нефропатии является наше 15-летнее наблюдение за четырьмя поколениями русской семьи, состоящей из 15 человек. Только у четверых не имелось признаков болезни (из второго поколения — у 20-летнего юноши, погибшего на войне, из третьего поколения — у 28-летней женщины и 2 детей 3 и 6 лет из четвертого поколения). Независимо от пола болезнь начиналась в детском и юношеском возрасте и лишь у одного — в 37 лет. Клиническая картина ха-

рактизовались рецидивирующими с различной частотой аллергическими проявлениями (полиморфные высыпания, отек Квинке, артралгии, абдоминалгии, сопровождавшиеся диареей), часто с лихорадочной реакцией, лимфаденопатией, гепатолегальным синдромом, умеренным нейтрофильным лейкоцитозом, гипергаммаглобулинемией, повышенной СОЭ. У 1 больного были неврологические симптомы, напоминающие сирингомиелию, и у одного — глухота. Через 7—35 лет от начала заболевания появлялись протеинурия, НС, еще через 3—7 лет — почечная недостаточность и наступала смерть от уремии в возрасте до 40 лет во втором поколении и до 30 лет — в третьем. В настоящее время из 11 пораженных лиц 9 умерли от почечной недостаточности. На вскрытии обнаружен генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением почек (амилоидно-сморщенная почка).

Пробандом являлась девочка 15 лет, страдавшая с годичного возраста периодически возникающими приступами лихорадки с повышением температуры до 40 °С, болями в животе, тошнотой, рвотой, жидким стулом. При этом пальпация живота оставалась возможной, мышечной защиты не отмечалось. Нередко обострения болезни сопровождались лимфаденопатией, болями в мышцах и суставах, эритематозными высыпаниями. В это время отмечались умеренная гипохромная анемия, лейкоцитоз (до 10 Г/л), повышенная СОЭ (30—40 мм/ч), увеличение  $\alpha_2$ -глобулинов (до 17,5%) и  $\gamma$ -глобулинов (до 25%). Длительность острого периода 1½—2 нед. Лечение противовоспалительными, в том числе стероидными, препаратами малоэффективно. С наступлением ремиссии все лабораторные показатели нормализовались. Рецидивы болезни возникают 4—5 раз в год, отличаясь друг от друга набором признаков, длительностью и тяжестью проявлений. На 15-м году заболевания впервые выявлена протеинурия (до 2,5 г/сут) при нормальной относительной плотности мочи.

При биопсии почек, печени, десны обнаружен амилоид. Лечение деглицином, сырой печенью, аскорбиновой кислотой улучшило самочувствие, прекратило приступы. Из лабораторных показателей стойкой оставалась лишь протеинурия, которая медленно нарастала и через 9 лет развился НС. Спустя еще 3 года больная умерла от уремии.

В данном случае диагноз амилоидоза был установлен при жизни и подтвержден биопсией тканей. Важно знать и помнить о существовании различных вариантов наследственного амилоидоза, тем более такого распространенного, как третий вариант наследственной амилоидной нефропатии.

Лечение амилоидоза, особенно наследственных форм, — задача сложная, поскольку неизвестны метаболические дефекты, определяющие развитие амилоида. Однако наш опыт свидетельствует о положительном действии аминокислот на аллергические проявления в третьем варианте амилоидной нефропатии, некоторой задержке прогрессирования амилоидоза. Отчетливо положительный эффект мы наблюдаем при постоянном приеме от 0,5 до 2 мг колхицина (колхамин) в случае приступов периодической болезни, что свидетельствует о возможности предупреждения амилоидоза у этих больных. В 1974 г. L. Kedar и соавт. в эксперименте на мышах отметили задерживающее влияние колхицина на развитие амилоидоза, а P. Nimoityn и соавт. (1976), M. Ravid и соавт. (1977) в клинических условиях подтвердили возможность обратного развития амилоидоза у лиц с амилоидозом при периодической болезни и с первичным амилоидозом, получающих колхицин по 1,5—2 мг ежедневно на протяжении 10—30 мес. Механизм действия колхицина (колхамин) еще не ясен. Помимо проти-



вовоспалительного и мембраностабилизирующего свойства, предполагается ингибирующее влияние на образование амилоидных фибрилл. В случае терминальной почечной недостаточности у больных амилоидозом применение гемодиализа считали противопоказанным. В 1971 г. А. Cohen и соавт., а также многие другие, помимо гемодиализа, производили трансплантацию почек с хорошим результатом. При этом в трансплантате спустя 2 года, а по данным М. Benson и соавт. (1977) — через 4 года, отложений амилоида не отмечалось. Однако эти случаи требуют более тщательного изучения, учитывая, что трансплантации почек сопутствует длительное применение иммунодепрессантов, как известно, стимулирующих образование амилоида.

## Глава 19

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ВРОЖДЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ

Достижения нефрологии в последние десятилетия убедительно показывают, что наследственные и врожденные заболевания почек должны быть известны не только педиатрам, но и интернистам-нефрологам. Это связано с несколькими факторами. Первое — болезнь, начавшись или впервые проявившись в детском возрасте при существующих методах терапии, давая длительные ремиссии, оказывается предметом наблюдения терапевтов. Второе — ряд наследственных и врожденных заболеваний почек может впервые проявиться у взрослого человека. Примером тому среди генетически-детерминированных нефропатий является «взрослый тип поликистозной болезни». Относительно врожденных уронефропатий это положение иллюстрируется данными, изложенными в резолюции 2-го Всесоюзного съезда урологов (Киев, 1978): «Аномалии и пороки развития органов мочевой системы у взрослых обнаруживаются в 2 раза чаще, чем у детей, так как длительное время они клинически не проявляются». И, наконец, третье — при наличии заболевания почек у взрослых членов семьи необходимо разъяснить им целесообразность получения медико-генетической консультации при решении вопроса о возможности иметь ребенка, а при его рождении — о важности наблюдения такого ребенка у специалиста для профилактики возможного заболевания почек.

### ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОМЕНКЛАТУРА (КЛАССИФИКАЦИЯ)

Современная клиническая генетика показывает, что молекулярную основу имеют не только наследственные энзимопатии, передающиеся по классическим законам Менделя [Бочков Н. П., 1978; Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978].

К генетически-детерминированным заболеваниям почек относятся и те, которые развиваются под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, но связаны с наследственным полиморфизмом белков-ферментов или структурных белков. В этих случаях речь идет либо о полигенно наследуемых нефропатиях либо о заболеваниях почек, развивающихся при наличии предрасположенности к их возникновению. Не все наследственные нефропатии — врожденные. Термин «семейная нефропатия» не является синонимом «наследственной», а говорит только о том, что болезнь почек имеется у нескольких членов одной семьи. Эти заболевания бывают как наследственными, так и ненаследственными. В последнем случае болезнь может быть связана с воздействием одного и того же вредного фактора. В частности, это возможно при заражении нескольких членов семьи нефритогенным штаммом стрептококка. Правда, реализация действия этого стрептококка, по-видимому, будет больше в тех семьях, где имеется предрасположенность к развитию заболевания почек.

Под врожденными болезнями почек понимают те состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Однако не всегда врожденные нефро- и уропатии проявляются или обнаруживаются при рождении. Это связано в большей степени с разрешающей способностью методов исследования, с одной стороны, и своевременностью исследования — с другой. Врожденные болезни почек, как и других органов, могут быть связаны с наследственными и ненаследственными факторами. К последним относятся все врожденные пороки развития органов мочевой системы, обусловленные тератогенными воздействиями внешней среды в процессе эмбрионального развития плода. Они могут быть фенотипами наследственных пороков развития органов мочевой системы. Не все наследственные болезни являются в полном смысле слова врожденными, так как проявляются в поздние возрастные периоды. Однако генный дефект и сопряженный с ним дефект фермента или структурного белка существуют с момента мутации, но просто не реализуются до определенного времени.

Наследственные нефропатии — заболевания органов мочевой системы, этиологическим фактором которых является генная мутация. Если она реализуется в болезнь только в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, то речь идет о заболевании почек с наследственным предрасположением. Внешние факторы (попадание в организм нефритогенных штаммов стрептококка, вирусов, переохлаждение и др.) служат для этих заболеваний этиологическими, но они проявляют свое действие только у лиц с определенным сочетанием наследственных признаков. Если все заболевания почек разделить на группы в зависимости от роли средовых и генетических факторов, то окажется, что резких переходов между ними нет, но возможно выделение следующих четырех

групп: 1. Наследственные нефропатии, где этиологический фактор — мутация, проявление которой не зависит от среды. Внешние средовые влияния сказываются только в степени выраженности симптомов заболевания. К такого рода наследственным заболеваниям относятся наследственный нефрит, тубулопатии.

2. Наследственные заболевания почек, где мутация остается этиологическим фактором, однако для пенетрантности, проявляемости мутации генов необходимы соответствующие условия, создаваемые вредными влияниями среды. К ним могут быть отнесены дизметаболические нефропатии, проявляющиеся при неправильном питании, в условиях нарушения режима (недостаточное поступление жидкости), при повторных инфекционных заболеваниях.

3. Заболевания, где этиологическими факторами оказываются внешние воздействия, однако частота возникновения патологии и тяжесть течения заболевания существенно зависят от наследственной предрасположенности. К этой группе патологии могут быть отнесены формы ГН и пиелонефрита, возникающие при наличии в семье метаболических расстройств, иммунодефицитных состояний. Четкой грани между заболеваниями второй и третьей групп провести нельзя.

4. Заболевания, в происхождении которых наследственность значения не имеет. Сюда могут быть отнесены травмы почек, отравления, вызывающие почечный синдром. Генетические факторы оказывают влияние только на течение патологического процесса — характер восстановительных процессов, степень компенсации и т. д.

Особую группу заболеваний почек составляют нефроуропатии, развивающиеся при хромосомных болезнях. Хромосомные болезни — большая группа клинически различных патологических состояний, этиологическим фактором которых являются хромосомные или геномные мутации. Хромосомные болезни, как правило, по наследству не передаются и характеризуются множественными пороками развития различных органов. При различных вариантах хромосомных аберраций наблюдаются разные сочетания анатомических аномалий органов мочевой системы, могут быть нефропатии типа почечных дисплазий [Egli F. et al., 1973]. В случаях хромосомных болезней обращение к врачу именно по поводу почечной патологии наблюдается редко, однако подобные случаи возможны.

У девочки от молодых здоровых родителей в 9-месячном возрасте появилась гематурия, которая сохранялась в последующие годы. В возрасте 6 лет поступила в клинику с предположительным диагнозом: гематурическая форма ГН. Обращали на себя внимание отставание в физическом развитии (рост на 20 см ниже средневозрастного), диспропорция туловища, коротконопалость, короткая шея, резко выраженные крыловидные складки. Обнаружены абактериальная лейкоцитурия, непостоянная гематурия: функциональное состояние почек по данным биохимических и рентгенорадиологических исследований удовлетворительное. Обе чашечно-лоханочные системы имеют признаки несовершенного строения: справа — расщепление лоханки с деформацией верх-

ней чашечки, слева — расщепление лоханки с изолированной верхней чашечкой без признаков вторичных изменений. Выявлен стеноз проксимального отдела уретры. Совокупность внешних аномалий телосложения (более 15 стигм дизэмбриогенеза) побудило провести цитогенетическое исследование культуры лейкоцитов крови, которое выявило отчетливый XO-мозаицизм.

Заключение: случайное выявление на первом году жизни, торпидное течение нефропатии было причиной обращения за специализированной нефрологической помощью. Поставлен диагноз нефропатии, развивающейся в связи с хромосомной болезнью: синдромом Шерешевского — Тернера.

К перинатальной почечной патологии прежде всего должны быть отнесены заболевания, развивающиеся при несовместимости матери и плода по антигенам; чаще это Rh- и ABO-несовместимость. Наиболее типичной в этом плане оказывается гемолитическая болезнь новорожденных, при которой в случаях неблагоприятного исхода в почках обнаруживаются признаки дизэмбриогенеза и вторичные изменения, связанные с интенсивным процессом гемолиза, развивающегося как в антенатальный, так и постнатальный период развития ребенка [Никитина Л. В., 1978]. К перинатальной патологии могут быть отнесены врожденный HC финского типа, «младенческий вариант» поликистозной болезни, имеющий аутосомно-рецессивный тип передачи, некоторые тубулопатии. Впервые проявившись в перинатальном периоде, эти нефропатии (как наследственные, так и врожденные), как правило, бурно прогрессируют и имеют неблагоприятный исход.

С генетической точки зрения наследственные нефропатии могут быть разделены на три большие группы: заболевания, связанные с хромосомными aberrациями, генными мутациями и возникающие при наследственной предрасположенности (табл. 15). При наличии генных мутаций наследственные нефропатии подразделяются на подгруппы в зависимости от типа передачи: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный фенотипы и специальный с X-хромосомой. Многие вопросы, касающиеся типа наследования ряда болезней почек, продолжают изучаться. В перечне наследственных заболеваний С. Carter (1974) включил в разные группы моногенно наследуемых заболеваний синдром Альпорта и наследственный нефрит без тугоухости. По перечню наследственных болезней, данных в 1976 г. В. А. Маккьюсиком, наследственный нефрит без тугоухости и синдром Альпорта отнесены в группу аутосомно-доминантного фенотипа. Исследования, проведенные В. В. Фокеевой (1978), позволяют синдром Альпорта и наследственный нефрит без тугоухости рассматривать как различные варианты единого в клиническом, функциональном и морфологическом отношениях генетически-детерминированного заболевания, при котором имеется доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Однако в работах последних лет вновь поднимается вопрос о генетической гетерогенности заболевания, в частности, о возможности передачи от отца к сыну [Evans S. et al., 1980].

Таблица 15 Наследственные нефропатии (по данным НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР за 1971—1980 гг.)

Класс болезней	Нозологические формы	Число больных	
Хромосомные аберрации: трисомия D трисомия E трисомия 21 делеция 4 синдром XO	Гидронефроз, поликистоз	0,06	
	Удвоение, подковообразная почка		
	Гипопластическая дисплазия	0,06	
	Подковообразная почка, удвоение Ротация почки, стеноз уретры	0,18	
Генные мутации тип наследования: аутосомно-доминантный	Наследственные аномалии мочевой системы	2,51	
	«Взрослый тип» поликистозной болезни	0,18	
	Гипопластическая дисплазия	0,18	
	Дистальный тип почечного тубулярного ацидоза (ПТА)	0,61	
	аутосомно-рецессивный	Болезнь де Тони — Дебре — Фанкони	0,12
		Нефронофтиз Фанкони	0,30
		Периодическая болезнь с амилоидозом	0,18
	сцепление с X-хромосомой	Периодическая нейтропения с амилоидозом	0,06
		Глюкозурия	0,18
		Фосфат-диабет	0,12
Нефропатии при генетической предрасположенности	Наследственный нефрит: — без тугоухости — синдром Альпорта	6,73 1,77	
	Дизметаболические нефропатии (включая мочекаменную болезнь)	Семейные нефропатии	10,33
		Волчаночный нефрит	3,31
			0,12
Итого...		26,42	
Роль генетических факторов изучается	ГН	21,52	
	Пиелонефрит и инфекция мочевых путей	40,22	
	Интерстициальный нефрит	2,27	
	Нефрит при болезни Шенлейн — Генноха	1,47	
	Гипопластическая дисплазия	3,68	
	Сочетанная патология почек	3,98	
	Туберкулез почек	0,06	
Итого...		73,58	
Всего больных в клинике...	1631	100%	

Не решены вопросы, касающиеся определения аномального полипептида, ответственного за развитие той или иной наследственной патологии почек. Клинические варианты наследственных тубулопатий в достаточной мере идентифицированы, характер энзиматических дефектов при тубулопатиях до сих пор не расшифрован. При диффузной ангиокератоме Фабри доказано, что повреждение определенных клеточных систем связано с наследственным дефектом в ферментной системе церамидтригексозидазы. Липоидная субстанция, поражающая ретикулоэндотелиальную систему и почки, представляет в основном тригексозоцерамид. Высокий уровень церамида обнаружен в крови и моче больных. Это вещество, откладываясь в сосудах, снижает их сократительную способность, приводит к экстазиям и необратимым функциональным расстройствам. Синдром Бартера расшифровывается в настоящее время как первичная тубулопатия, связанная с нарушением активности простогландин — синтетазы [Royer et al., 1980].

Наследственный нефрит, наследственные аномалии строения органов мочевой системы, наследственные варианты почечных дисплазий развиваются, по-видимому, в связи с генетическим дефектом синтеза структурного белка почечной ткани. При разных нефропатиях имеется качественно неоднородный дефект структурного белка, что и определяет клиническую и морфологическую вариабельность патологии. Это проявляется в своеобразии экскреции оксализингликозидов с мочой при наследственном нефрите [Вельтищев Ю. Е., 1981; Tina, 1979] и гипопластической дисплазии [Ignatova M. et al., 1981]. В клинической практике наследственные и врожденные заболевания почек классифицируются в зависимости от наличия анатомического или гистологического дефекта строения органов мочевой системы, выраженности ферментопатии (тубулопатии) [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1978]. При такого рода классификации не дифференцируются наследственные и врожденные нефропатии в связи с их фенотипической близостью. Приводим классификацию наследственных и врожденных заболеваний органов мочевой системы с клинических позиций.

## I. Анатомические дефекты строения органов мочевой системы

### 1. Анатомические аномалии почек:

количественные (агенезия, аллазия, добавочные почки)  
позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация)  
формальные (подковообразная почка, S-образная почка)

### 2. Аномалии мочеточников, мочевого пузыря и уретры

### 3. Аномалии строения и расположения почечных сосудов

## II. Гистологический дизэмбриогенез почек

### 1. С кистами:

поликистозная болезнь  
нефронофтиз Фанкони

другие виды кистозной болезни

2. Без кист:

олигонефрония

сегментарная гипоплазия

гипопластическая дисплазия:

а) *sui generis*

б) с анатомической аномалией мочевой системы  
и (или) с дизметаболическими нарушениями

в) с ГН

### III. Тубулопатии

1. Первичные:

с преимущественным поражением проксимальных канальцев (глюкозаминовый диабет, фосфат-диабет, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони, цистинурия, иминоглицинурия, ПТА, тип II и др.)

с преимущественным поражением дистальных канальцев (почечный несахарный диабет, ПТА тип I)

2. Вторичные — при наследственной патологии обмена веществ (галактоземия, цистиноз, подагра и др.)

3. Дизметаболическая нефропатия с кристаллурией при семейной нестабильности клеточных мембран

### IV. Наследственный нефрит

1. Синдром Альпорта

2. Наследственный нефрит без тугоухости

### V. Почечный амилоидоз

Дифференцирование наследственных заболеваний от патологии почек, связанной с эмбрио- и фетопатиями, осуществляется на основании клинико-генетических исследований. Однако детальное исследование семей приводит нередко к выводу, что тератогенные влияния на плод проявляются в случае существования факторов, предрасполагающих к развитию патологии.

В семье III., отец здоров, мать на протяжении последних 10 лет находится под наблюдением по поводу периодически появляющейся протениурии. Она — зубной врач, работала в стоматологическом кабинете более 3 лет до рождения первого ребенка. Во время беременности протениурия возростала. Дети 5 и 3 лет поступили для обследования по поводу торпидно протекающей нефропатии, проявившейся с первых месяцев жизни в виде протениурии, гематурии, кратковременной лейкоцитурии. Дети на 2σ отстают по росту и массе тела от своих ровесников. У обоих более 10 внешних стигм дизэмбриогенеза, причем у старшего при рождении был выявлен правосторонний микрофтальм, потребовавший энуклеации глаза и его протезирования. У обоих выражена стойкая сосудистая гипотония. При экскреторной урографии у старшего брата обнаружена тазовая дистопия правой почки. У обоих братьев и матери имеются анатомические признаки почечного дизэмбриогенеза, у мальчиков — признаки снижения функции почек тубулярного типа. Диагноз: семейная нефропатия.

Заключение: раннее выявление патологического мочевого синдрома, торпидность течения нефропатии, наличие множественных внешних и соматичес-

ких признаков дизэмбриогенеза позволяют предположить наличие нефропатии врожденного характера. При биопсии почки у старшего брата найдены признаки гипопластической дисплазии. В качестве тератогенов может обсуждаться роль вибрации и ряда химикалиев, с которыми работают стоматологи. Известно, что мутации у них встречаются достоверно чаще, чем в популяции [Васильяускене И. В. и др., 1978]. Однако действие тератогенного агента в данном случае проявилось очевидно вследствие предрасположенности к почечной патологии у матери.

### ПАТОГЕНЕЗ

В последние годы в нефрологии параллельно происходят два процесса: изменение структуры заболеваний почек и эволюция наших представлений о нефропатиях [Игнатова М. С., Вельтишев Ю. Е., 1978; Royer P., 1978]. От момента появления классических работ Bright более чем столетие внимание врачей фиксировалось на манифестных в клиническом отношении формах почечной патологии. В последние годы указывается на изменение характера течения нефрита [Тареев Е. М., 1972; Культепина О. С., 1975]. Скрытое начало заболевания почек, латентное, прогрессирующее течение создают сложности для диагностики. В то же время прогностически торпидно протекающие нефропатии оказываются столь же неблагоприятными, как и некоторые манифестно начавшиеся [Sakai T., 1977].

Возникает вопрос, связано ли изменение характера течения почечной патологии с экзогенными факторами или зависит от изменения генетической структуры популяции. В последнее десятилетие подчеркивается, что удельный вес тяжелой наследственной патологии в структуре общей заболеваемости увеличивается за счет уменьшения инфекционной патологии, туберкулеза, ревматизма [Ивановская Т. Е., Гусман Б. С., 1972]. В связи с загрязнением внешней среды популяционная генетика настаивает на контроле за генетическим фондом человека [Дубинин Н. П., 1978]. Однако мутагенные влияния внешней среды не столь значительны в настоящее время, чтобы непосредственно связать наблюдаемые сдвиги в структуре патологии только с изменением генотипа. Сравнительный анализ данных популяционной генетики и популяционной тератологии показывает, что не следует противопоставлять генетические и средовые воздействия, так как последние могут проявлять свое действие при наличии генетической предрасположенности [Carter S., 1976].

Общие тенденции в патологии отчетливо проявляются в данных нефрологической клиники. Более 35% детей страдают наследственными и врожденными заболеваниями почек (табл. 16), причем не учтено, что вторичный пиелонефрит связан у большинства больных либо с обструктивной уропатией, имеющей врожденный характер, либо с дизметаболическими нарушениями, связанными с определенными генетическими влияниями в семье, т. е. цифра занижена. Необходимо также иметь в виду, что при гистологическом исследовании почечной ткани у детей с различной патологией, включая нефрит, связан-



Таблица 16 Частота различных нефропатий (по данным НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР за 1971—1980 гг.)

Нозологические группы	Всего больных	
	абс. число	%
<b>Наследственные и врожденные</b>	500	30,7
в том числе:		
наследственный нефрит	132	26,4
тубулопатии	23	4,6
почечные дисплазии	76	15,2
дизметаболические нефропатии	165	33,0
аномалии органов мочевой системы (без пиелонефрита)	41	8,2
нефропатии при хромосомных болезнях	5	1,0
другие	58	11,6
<b>Приобретенные</b>	1131	69,3
в том числе:		
ГН (включая больных с почечным дизэмбриогенезом)	351	31,0
пиелонефрит (включая обструктивный)	656	58,0
интерстициальный нефрит	37	3,3
нефрит при геморрагическом васкулите и СКВ	24	2,1
другие	63	5,6
<b>Итого...</b>	<b>1631</b>	<b>100,0</b>

ный с геморрагическим васкулитом, могут выявляться отчетливые признаки почечного дизэмбриогенеза (табл. 17). Проявления тканевого почечного дизэмбриогенеза могут быть основой гломерулопатий [Клембовский А. И., 1980].

Почечный тканевый дезэмбриогенез нередко сочетается с парциальной недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета [Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е., 1977]. Состояние предрасположенности к развитию патологии расшифровывается в последнее время с позиции взаимосвязи генов гистосовме-

Таблица 17 Частота обнаружения признаков нарушения дифференцировки почечной ткани при различных нефропатиях

Нозологическая форма	Количество биопсий <sup>1</sup>	Частота признаков дизэмбриогенеза ткани
Дисплазия почек	19	1,0
Наследственный нефрит	12	0,67
Приобретенный ГН	43	0,48
Нефрит при геморрагическом васкулите	4	0,75
Сочетанные формы поражения почек	10	0,6
Другие нефропатии	5	0,2

<sup>1</sup> Включено 3 случая исследования материала, полученного при вскрытии.

Таблица 18 Характер течения нефропатий у детей (по данным отдела нефрологии НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР за 1971—1978 гг.)

Нозологическая группа	Число больных	Случайное обнаружение	Торпидное прогрессирующее течение	Развитие ХПН
Гломерулонефрит	285	6,3	21,5	3,1
Пиелонефрит	557	43,0	35,7	1,0
Интерстициальный нефрит	25	13,0	8,0	3,0
Нефрит при СКВ, геморрагическом васкулите	18	5,6	100,0	11,1
Наследственный нефрит	120	83,0	61,7	4,2
Тубулопатии	21	84,6	96,1	38,1
Почечные дисплазии	49	77,3	82,5	46,9
Дизметаболические нефропатии	109	38,0	28,4	0,9
Семейные нефропатии	39	36,4	51,3	2,7
Нефропатии при хромосомных болезнях	4	100,0	100,0	25,0
Амилоидоз почек	4	75,0	100,0	50,0
Другие	163	37,0	26,9	4,3
<b>Всего...</b>	<b>1394</b>	<b>40,2</b>	<b>33,6</b>	<b>4,8</b>

стимости и иммунного ответа [Петров Р. В., 1976]. Установлено, что гены, определяющие силу иммунного ответа (Iг-гены), сцеплены с геном гистосовместимости (тканевой принадлежности). Различным тканевым фенотипам по системе HLA соответствует разная экспрессивность Iг-генов, по крайней мере в определенных органах, в том числе и почках. Этим объясняется факт предрасположенности к развитию прогрессирующих воспалительных заболеваний в зависимости от тканевой принадлежности организма по системе HLA. В частности, высокий риск мембранозной гломерулопатии свойствен лицам с HLA, DR<sub>w3</sub> [Glasscock R., 1981]. HC с атопическими реакциями значительно чаще встречается у лиц с HLA B<sub>12</sub>-типом гистосовместимости, чем в среднем с популяции [Thomson P. et al., 1976]. IgA — нефропатия характерна для лиц с B<sub>w35</sub> [Канатбаев А. Б. и др., 1981].

Наследственно обусловленные нарушения мембранного транспорта в клетках канальцевого эпителия проявляются как первичные тубулопатии, при которых имеются дефекты транспортных белков либо ферментов энергетического обмена. Генные мутации при тубулопатиях приводят к полному выпадению синтеза молекулы мембранного белка-носителя или к изменению его активного центра. При этом активный транспорт вещества оказывается недостаточным, вследствие чего развивается тот или иной вариант тубулопатии. Первичные тубулопатии в нефрологической клинике встречаются относительно ред-

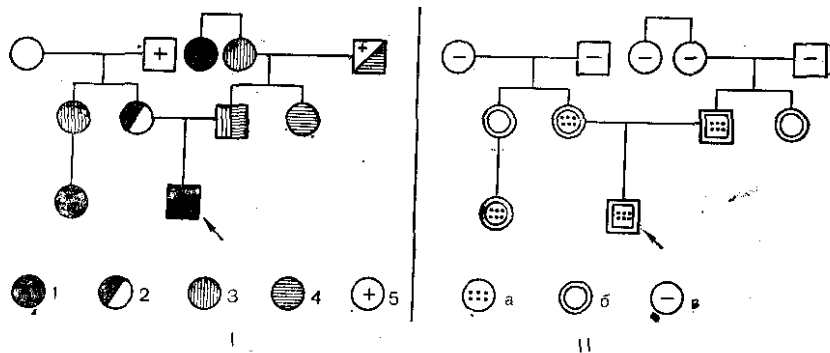


Рис. 45. Фрагмент родословной больного Б., 8 лет. Мочекаменная болезнь.  
 I — характер заболевания в семье; 1 — мочекаменная болезнь; 2 — другие заболевания почек; 3 — сердечно-сосудистые заболевания; 4 — желудочно-кишечные заболевания; 5 — смерть; II — биохимические сдвиги; а — гипероксалурия; б — экскреция этаноламина; в — не исследовались.

ко, но вторичные, сходные с ними состояния представляют серьезную проблему. Дизметаболические нефропатии, проявляющиеся оксалатно-кальциевой кристаллурией, среди наследственных и врожденных нефропатий составляют более 22% (табл. 18). Наследственная предрасположенность к мембранолизу в одних семьях и семейная нестабильность клеточных мембран как полигенный признак отмечены при клинико-генетических исследованиях [Юрьева Э. А., 1979]. Семейный характер нарушения функции и структуры мембран при нефропатиях с оксалатно-кальциевой кристаллурией четко выявляется на основании исследования с мочой азотистых компонентов фосфолипидов (рис. 45).

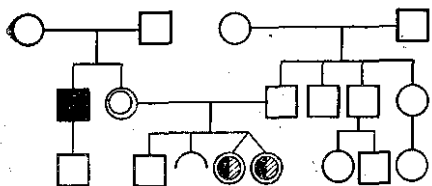
При изучении патогенеза врожденных нефропатий следует учитывать, что на ранних этапах формирования органа оказывают влияние как мутантные гены, так и многочисленные воздействия внешней среды. К ним относятся химические, термические агенты, ионизирующая радиация, некоторые медикаменты, вирусные инфекции, микробные токсины [Дыбан А. П., 1966]. Известно также, что не столько характер повреждающего агента, сколько период, в который он воздействует на плод, играют роль в развитии врожденной аномалии органа. В связи с этим чрезвычайно важна детальная информация о состоянии здоровья женщины в так называемые критические периоды формирования органов (по Светлову П. Г.). Для органов мочевой системы такими критическими тератогенными периодами оказываются 32—50-й день беременности [Söertler K., 1966]. Заболевания беременных в этот промежуток времени могут оказать неблагоприятное воздействие, прежде всего создавая условия для нарушения естественных барьеров и трансплацентарного перехода повреждающих агентов. Эмбриопатии почек могут проявиться в виде анатомической или гистологической аномалии строения органа вплоть до тяжелой почечной дисплазии.

Если повреждающий агент продолжает оказывать воздействие по окончании эмбрионального периода, т. е. начиная с 11-й недели жизни плода, то может развиться фетопатия. Фетопатиям различных органов свойственны гиперпластические процессы, но при почечных фетопатиях на определенных этапах фетального периода возможна задержка формирования развития органа с появлением признаков гипоплазии почки [Клебовский А. И., 1978]. Однако при морфобиоптическом исследовании почечной ткани нередко бывает трудно провести дифференциальную диагностику между эмбрио- и фетопатиями, особенно в случаях выраженных вторичных изменений, которые появляются в почке по мере прогрессирования нефропатии. Только зная этапы формирования различных участков мочевой системы, можно ретроспективно представить, в какой интервал времени произошел срыв нормальной дифференцировки почечной структуры.

Тератогенное воздействие могут оказывать некоторые вирусы. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что повреждающее действие на плод свойственно герпес-вирусу [Stöcker V. et al., 1975]. Безусловно, не всегда вирусная инфекция оказывается тератогенным агентом. При изучении феномена интеграции генома вирусов и клеточных геномов установлено, что вирусы могут встраиваться в клеточную мембрану и превращать клетки в своеобразные гетеротрансплантаты для иммунокомпетентных органов только при определенных условиях [Жданов В. М. и др., 1975]. Клинико-вирусологические исследования показывают, что у детей с наследственными и врожденными нефропатиями, проявляющимися дизэмбриогенезом почечной ткани, обнаружение вируса парагриппа III типа в биологических жидкостях более чем в 4 раза превышает контрольные данные. Следует отметить, что у некоторых детей с почечной дисплазией парагриппозные антигены обнаруживаются в повторных пробах вне зависимости от наличия интеркуррентных заболеваний и состояния больного, т. е. связаны, по-видимому, с персистенцией вирусов [Лозовская Л. С. и др., 1978]. Не следует, конечно, переоценивать роль «вертикальной передачи» вируса от матери плоду. Однако необходимо предупреждать беременную о целесообразности профилактики вирусных заболеваний, особенно в первые недели и месяцы беременности.

Патогенез заболевания в семье и у каждого ее члена может зависеть от превалирующего влияния генетических, тератогенных факторов, что требует обязательного индивидуального анализа.

Таня и Оксана Г. — однояйцевые близнецы по данным акушерского анамнеза, однородности параметров дерматоглифики, стигм дизэмбриогенеза к антигенам крови, поступили для обследования в возрасте 7 лет. Девочки от третьей беременности, протекавшей с токсикозом. Брат матери страдает мочекаменной болезнью (рис. 46). У матери на протяжении последних лет постоянная потеря белка с мочой до 200 мг/сут, экскреция лейкоцитов до



Онсалурия	↑	↑
Глицинурия	N	↑
Антикристаллическая функция мочи	N	↓
Фосфолипиды крови	N	↑
мочи	N	↑

Рис. 46. Фрагмент родословной семьи Г. Семейный дизэмбриогенез с проявлениями гипопластической дисплазии у близнецов.

способности мочи, повышение относительной плотности ее до 1,032; в моче определяются в значительных количествах этаноламин, фосфоэтанолламин, цилиатин. Изменен аминокислотный спектр крови и мочи. Отмечено снижение розеткообразующих клеток. У обеих девочек обнаружено увеличение оксализингликозидов в моче при нормальном соотношении дисахаридной и моносахаридной фракций, что говорит о нарушении метаболизма коллагеноподобных субстанций, составляющих структуру БМ и соединительной ткани [Дайхин Е. И., 1979]. При экскреторной урографии у обеих девочек обнаружено уменьшение размеров почек, выявлены соматические стигмы дизэмбриогенеза. Гистологическое исследование почечных биоптатов, проведенное одновременно у близнецов, обнаружило признаки гипопластической дисплазии (рис. 48, 49) [Игнатова М. С., Клембовский А. И., 1978]. Имелись незначительные вторичные изменения в виде атрофии дистальных канальцев, расширения мезангиальных площадок, очажков лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция. Электронно-микроскопическое изучение почечных биоптатов выявило неравномерное истончение БМ, укорочение педикул подоцитов и другие признаки, характерные для изменений ультратонкой структуры при гипопластической дисплазии (рис. 50). Таким образом, случайное выявление и торпидное течение нефропатии, наличие почечной патологии у матери и ее брата, множественность внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза, морфологические признаки гипопластической дисплазии почек позволили поставить диаг-

8·10<sup>9</sup>/л за сутки. При рентгенологическом исследовании у нее выявлены мегакалоноз, обструкции по ходу мочеточников, повышенные подвижности правой почки, равномерное уменьшение площади обеих почек на 22% по сравнению с нормой (рис. 47). Отец и брат девочек здоровы. В 6-летнем возрасте при оформлении в детский сад у обеих девочек обнаружены микропротеинурия, эритроцитурия. В местной больнице Т. поставлен диагноз гематурической формы нефрита, а О. (у нее отмечалась и лейкоцитурия) — пиелонефрит. Лечение дегидратом Т. и антибактериальными препаратами О. на протяжении 6 мес улучшения не дало. У девочек 10 внешних стигм дизэмбриогенеза, постоянная сосудистая гипотония, оксалатно-кальциевая кристаллурия, сниженные антикристаллообразующей спо-

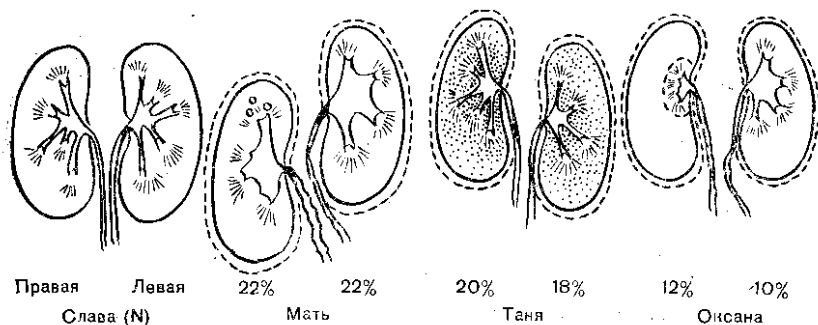


Рис. 47. Рентгенологическая картина почек у семьи Г. Слева направо: брат, мать, близнецы Т. и О.

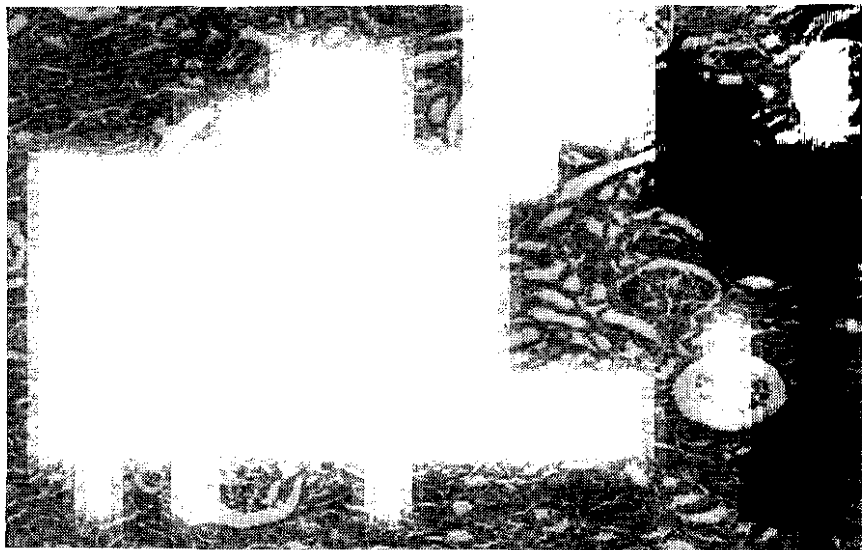


Рис. 48. Мультигломерулярность у больной Т. Г., 7 лет. Гроздевидное расположение небольших гломерул как проявление гипопластической дисплазии почечной ткани. Биопсия (препарат А. И. Клембовского). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 70$ .

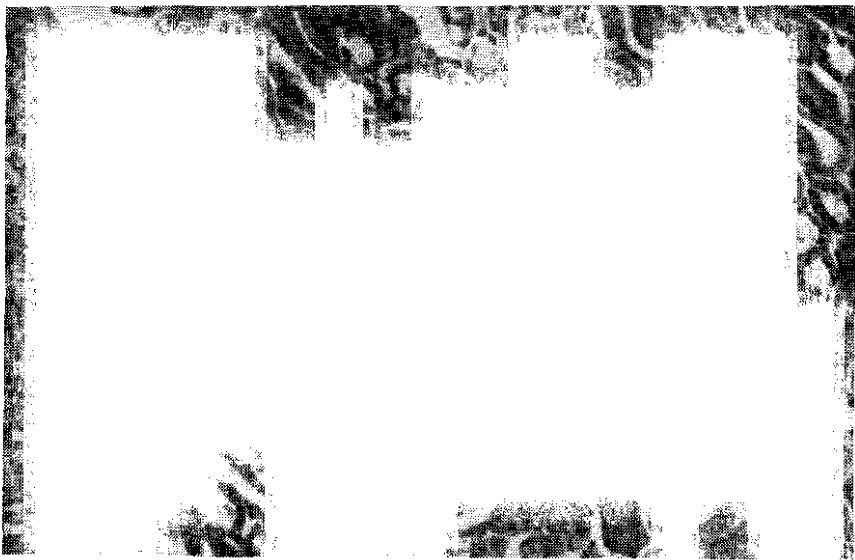


Рис. 49. Группа канальцев небольшого диаметра, «штампованных», слабо дифференцированных в корковом веществе почки как проявление гипопластической дисплазии у больной О. Г., 7 лет. Биопсия (препарат А. В. Брыдуна). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 140$ .



Рис. 50. Неравномерная толщина БМ капиллярной стенки гипоплазированной гломерулы. Укорочение педикул подоцитов, мембранное тельце, отражающее нестабильность цитомембран (показано стрелкой). Биопсия, препарат А. И. Клембовского. Электронная микроскопия.  $\times 16\ 000$ .

ноз семейного почечного дизэмбриогенеза с явлениями гипопластической дисплазии у близнецов. Наличие дизметаболических расстройств в семье, патологии почек у матери заставляет предположить, что, кроме генетической предрасположенности к почечному заболеванию, имело место тератогенное воздействие дизметаболических расстройств при внутриутробном развитии плодов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТОЛОГИЯ И ТЕЧЕНИЕ

Для врожденных и наследственных заболеваний характерен полиморфизм симптомов и синдромов не только при разных нозологических формах патологии, но и в пределах одной нозологической группы у разных членов одной семьи. Наследственной патологии свойственно, что каждая нозологическая форма имеет индивидуальные черты у разных членов одной пораженной семьи, однако имеется и нечто общее, характерное для всех больных членов этой семьи.

В семье Ж. — почечная патология прослеживается в трех поколениях. Бабушка Сережи умерла в возрасте 48 лет при явлениях уремии. У дяди мальчика со школьного возраста отмечались изменения в моче, которые трактовались сначала педиатрами, а затем терапевтами как проявления ГН. Проводилось лечение иммунодепрессантами без клинического эффекта. В возрасте 23 лет наступила смерть, причем на вскрытии наряду с тяжелыми вторичными изменениями воспалительного и дистрофического характера обнаружены участки метапластической ткани, напоминающей хрящ, окруженные склерозированной мезенхимой. Мать мальчика умерла в возрасте 29 лет, причем до развития ХПН ей ставился диагноз ГН и пиелонефрита. На вскрытии наряду со вторичными изменениями обнаружены признаки кистозной трансформации почечной ткани. Впервые гематурия у С. выявилась в 11-месячном

возрасте. В последующие годы наряду с постоянной гематурией отмечались нарастающая протеинурия, небольшая абактериальная лейкоцитурия. До 5 лет была выражена сосудистая гипотония, после 10 лет появилась отчетливая тенденция к гипертонии. В 11-летнем возрасте произведена биопсия почек, выявившая признаки дизэмбриогенеза и склерозирующего ГН.

Таким образом, у взрослых членов семьи имеется однотипность развития нефропатии — торпидный характер, прогрессирующее течение с развитием ХПН. Наряду с этим в клинической картине отмечено своеобразие у каждого пораженного члена семьи, что позволяло говорить о наличии ГН у одного родственника, ГН и пиелонефрита — у другой. Предположение о наличии почечного дизэмбриогенеза было высказано при направлении С. на биопсию и подтверждено гистологическим исследованием почечной ткани. Клинико-генетическое изучение семьи, включая анализ данных биопсий и вскрытия, позволяет говорить о наследственном варианте почечного дизэмбриогенеза.

К типичным клиническим проявлениям нефропатий, связанных с генетическими и тератогенными воздействиями, относятся «случайность» обнаружения патологии, торпидный характер течения, склонность к прогрессированию с развитием снижения функций почек вплоть до формирования ХПН. Случайность обнаружения по сравнению с острым манифестным началом, точно так же как торпидность, латентность течения по сравнению с циклическим или волнообразным, оказываются дифференциально-диагностическими признаками при сравнении группы лиц с наследственными и врожденными заболеваниями и лиц с приобретенными заболеваниями (табл. 18).

Наиболее типичным и ранним проявлением патологии оказывается мочево́й синдром. Нередко он длительно является единственным признаком заболевания почек. Очень часто таким больным ставится диагноз «нефрит с изолированным мочево́м синдромом» [Архиреева В. А., 1972]. Терапия, которая при этом проводится, нередко нежелательна для больных с врожденным или генетически-детерминированным заболеванием. Характерны гематурия, протеинурия, возможно сочетание гематурии и(или) протеинурии с абактериальной лейкоцитурией. Нередко наблюдается оксалатно-кальциевая кристаллурия. Отличительным признаком мочево́го синдрома при наследственных и врожденных нефропатиях оказывается его постоянство и отсутствие корреляции между степенью его выраженности и другими проявлениями заболевания, в частности степени интоксикации.

В настоящее время все шире внедряются методы исследования больших контингентов населения для своевременного выявления наследственных и врожденных заболеваний, с одной стороны [Вельтишев Ю. Е. и др., 1975], и болезней почек — с другой [Калинина А. А., Гасанов М. Д., 1978]. Скринирующие программы по своевременному выявлению протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, бактериурии должны занять соответствующее место в раннем выявлении врожденных и наследственных нефропатий.

Скудный мочево́й синдром может быть при тубулопатиях, когда при минимальной протеинурии возможны выраженная



Таблица 19 Наиболее частые стигмы дизэмбриогенеза при наследственном нефрите и почечных дисплазиях

Характер аномалии	Наследственный нефрит (75)		Почечные дисплазии (24)		Диффузный ГН (27)	
	п	q	п	q	q	
<b>Голова:</b>						
аномалии формы черепа	10	0,13	2	0,08		
расширенное переносье	21	0,28	12	0,5		
аномалии ушных раковин	14	0,16	16	0,67	1	0,04
эпикант	10	0,13	10	0,44	2	0,08
аномалии глаз	11	0,14	2	0,08	1	0,04
готическое небо	34	0,45	11	0,48	2	0,08
аномалии прикуса	5	0,06	2	0,08		
дисплазия зубов	6	0,07	4	0,16		
аномалии уздечки языка	4	0,05				
<b>Руки:</b>						
варусная девиация мизинца	19	0,25			1	0,04
увеличение кожных межпальцевых складок	4	0,05			1	0,04
укорочение V пальца рук	10	0,13	5	0,21		
брахидактилия	10	0,13	1	0,04		
<b>Ноги:</b>						
тенденция к синдактилии II и III пальцев	13	0,17	4	0,16		
сандалевидная щель	6	0,07	5	0,21	2	0,08
<b>Туловище:</b>						
гипертелоризм сосков	3	0,04	10	0,44		
гипотония мышц, грыжи, расхождение мышц	34	0,45	4	0,16	2	0,08
аномалии формы грудной клетки	4	0,05	1	0,04		

Примечание. В скобках указано число больных, п — число больных с обнаруженной стигмой; q — частота обнаружения стигм в обследуемой группе.

гиперамминоацидурия, потеря электролитов с мочой, что, естественно, требует соответствующих исследований.

При приобретенных нефропатиях основное внимание уделяется наличию гипертензионного синдрома. Он может быть ранним проявлением некоторых наследственных и врожденных нефропатий. Для дизэмбриогенеза почечных сосудов характерна гипертония, не поддающаяся коррекции. Гипертензионный синдром может быть первым проявлением сегментарной гипоплазии (болезнь Ask-Upmark), может наблюдаться при олигонефронии, в стадии декомпенсации наследственного нефрита.

Своеобразие сосудистых реакций при наследственных и врожденных нефропатиях проявляется нередким обнаружением гипотензионного синдрома. Изучение патогенеза гипотензии у детей с наследственным нефритом позволило

Таблица 20 Частота соматических стигм дизэмбриогенеза при дисплазии почечной ткани (ДПТ) и наследственном нефрите (НН)

Характер аномалии	Относительная частота	
	ДПТ (46 больных)	НН (52 больных)
Костные	0,22	
Бугристый контур и остаточные явления врожденной дольчатости	0,39	0,27
Мегакалоз, дивертикул чашечек	0,20	0,11
Уменьшенное количество чашечек	0,20	
Обструкция прилоханочных отделов мочеточников:	0,39	0,19
с повышением гидростатического давления верхних мочевых путей	0,13	0,06
без повышения	0,26	0,13
Повышение подвижности почек	0,24	0,48
Дистопия почек	—	0,02
Удвоение почек или чашечно-лоханочных систем	0,11	0,15
Незавершенный поворот почек	0,02	0,1
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	0,02	0,1
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	0,02	0,06
Обструкция уретры	0,06	0,08

Г. Н. Титову с соавт. (1978) высказать мнение о наличии у этих больных дизэмбриогенеза адреналнадпочечниковой системы. Необходимо подчеркнуть, что у больных с наследственным нефритом и обструктивным пиелонефритом экскреция каликреина с мочой либо нормальная, либо несколько снижена.

Отечный синдром чаще появляется при наследственных и врожденных заболеваниях почек при наложении вторичных изменений типа ГН. Исключение составляет врожденный и семейный НС, когда отеки появляются в первые дни, недели или месяцы жизни.

Абдоминальный синдром в сочетании с дизурическим или, чаще, в его отсутствие, при наличии изменений в моче и при отсутствии мочевого синдрома может быть связан с врожденными аномалиями органов мочевой системы [Державин В. М. и др., 1974]. Менее характерен изолированный абдоминальный синдром для наследственных аномалий почек и мочевыводящего тракта [Коровина Н. А., 1978].

Синдром интоксикации в виде бледности, вялости, мышечной гипотонии, анорексии и др. характерен для всех вариантов наследственных и врожденных заболеваний органов мочевой системы. Степень выраженности этих изменений, как правило, не коррелирует со степенью изменений в моче, соответствует в разной мере параметрам белкового, липидного обмена, определяемым рутинными методами исследования.

Стигмы дизэмбриогенеза, как правило, встречаются у больных с врожденными и наследственными заболева-

Таблица 21 Частота одновременно встречающихся внешних стигм, соединительнотканного дизэмбриогенеза

Группа детей	Число детей	Стигмы					
		0	1	2-3	4-5	6-7	8-11
Гипопластическая дис- плазия	31	0,06	—	0,20	0,35	0,23	0,16
Наследственный нефрит	57	0,21	0,08	0,35	0,28	0,07	0,01
Гломерулонефрит	27	0,81	0,03	0,08	0,08	—	—
Контроль	116	0,74	0,19	0,062	0,008	—	—

ниями, в том числе и почечными (табл. 19). Максимальная выраженность этого синдрома наблюдается при хромосомных aberrациях [Egli F., Stalder G., 1973]. Внешние проявления соединительнотканного дизэмбриогенеза могут иметь различный характер в разных географических зонах. В частности, при обследовании большого числа новорожденных в Турции установлена высокая частота сочетания полидактилии с аномалиями строения органов мочевой системы (15,1%). Очевидно, основными оказываются национальные особенности, которые наиболее четко прослеживаются в изолятах [Барашнев Ю. И., Казанцева Л. З., 1975].

При многих врожденных и наследственных нефропатиях отмечается сочетание нескольких внешних и соматических признаков дизэмбриогенеза. Сочетание внешних проявлений дизэмбриогенеза с почечной патологией связано с тем, что ответственные моменты формирования фаланг пальцев, костей черепа и других костей, со стороны которых выявляются диспластичные черты, совпадают с критическими периодами развития почек. Среди соматических стигм почечного дизэмбриогенеза преобладают бугристый контур, остаточные явления врожденной доличатости почек и повышение их подвижности (табл. 20). Обнаружение соединительнотканых признаков дизэмбриогенеза не решает проблемы наследственных и врожденных почечных заболеваний, однако в процессе дифференциальной диагностики обращение на них внимания несомненно целесообразно, особенно при наличии у пациента сочетания нескольких внешних стигм (табл. 21).

Синдром почечной недостаточности при наследственных и врожденных нефропатиях может быть первым, что обращает на себя внимание врача. Синдром ОПН возможен практически только при двусторонней агенезии почек. Однако у больного, у которого имеется почечный дизэмбриогенез и наследуется ГН, больше оснований для развития почечной недостаточности по сравнению с теми больными, у которых ГН возникает при «интактной» почке.

**Таблица 22 Основные синдромы канальцевой недостаточности при наследственных нефропатиях**

Характер нарушения	Преимущественная локализация	Заболевания
Полиурия, гипоизостенурия	Петля Генле, дистальные канальцы	Почечная глюкозурия, почечный песахарный диабет, нефроптоз Фанкони
Ацидоз канальцевый	Проксимальные и дистальные канальцы	Почечный тубулярный ацидоз, синдром де Тони — Дебре — Фанкони
Остеодистрофия	Проксимальные канальцы	Фосфат-диабет, синдром де Тони — Дебре — Фанкони
Синдром калиевого истощения (гиперкальнурия)	То же	Почечный тубулярный ацидоз
Синдром солевого истощения (гипернатриурия)	Дистальные канальцы	Псевдогипоальдостеронизм

Тяжелое наследственное заболевание может впервые проявиться картиной ХПН. Для многих наследственных и врожденных нефропатий характерно развитие не тотальной, а парциальной ХПН [Ильин Л. Б., 1979]. Парциальные нарушения почечных функций могут иметь характер изолированных и комбинированных. Изолированные тубулярные нарушения могут быть следствием энзимных дефектов (табл. 22). При декомпенсации развиваются комбинированные парциальные нарушения. При тубулопатиях даже в терминальной фазе ХПН при наличии глубоких нарушений гомеостаза может не развиваться гломерулярная недостаточность, т. е. будет выражена парциальная ХПН. Этот же вариант ХПН свойствен и некоторым формам почечных дисплазий. В отличие от приобретенных при некоторых наследственных и врожденных заболеваниях почек декомпенсация может наступить внезапно, причем степень гомеостатических расстройств не соответствует степени нефросклероза, определяемого при биопсии. Почечная недостаточность у этих больных связана не столько с нефросклерозом, сколько с врожденной неполноценностью того или иного участка нефрона.

### **Наследственный нефрит**

Наследственный нефрит — наследственная гломерулопатия, нередко сочетающаяся с патологией слуха, передается доминантным путем, сцепленным с X-хромосомой. Заболевание встречается чаще, чем диагностируется. Из 167 детей, которые находятся под нашим наблюдением с 1965 г., только у 15% этот диагноз фигурировал при направлении. Именно в этих

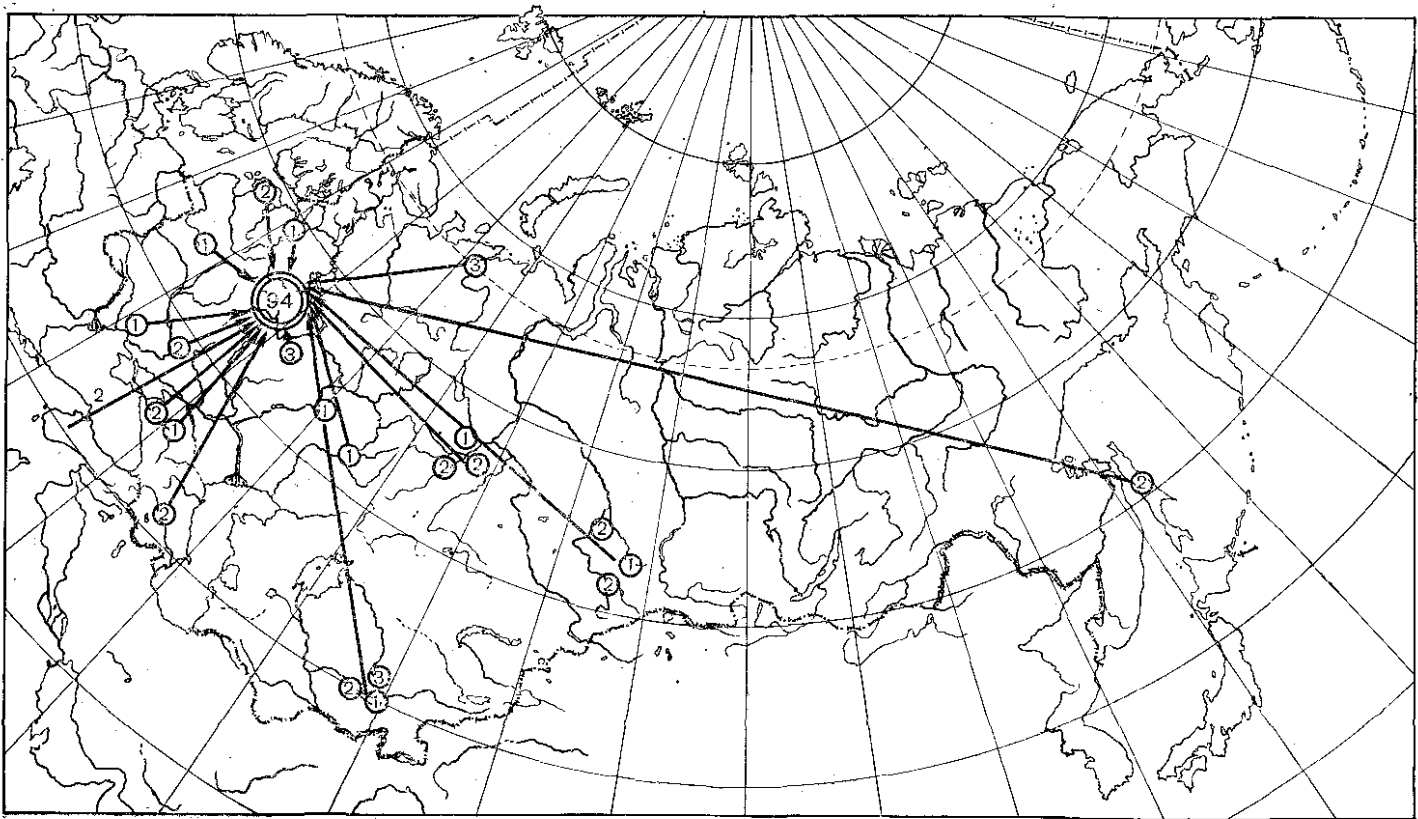


Рис. 51. Местожительство 167 детей с наследственным нефритом.

Таблица 23 Частота некоторых симптомов при наследственном нефрите

Симптом	Наследственный нефрит	
	без поражения слуха	синдром Альпорта
Соотношение мальчиков и девочек	8:10	6:1
<b>Анамнез:</b>		
отягощенность акушерского анамнеза	0,56*	0,6
частые интеркуррентные заболевания	0,91	0,83
заболевание выявлено случайно	0,79	0,9
<b>Клинические проявления:</b>		
симптомы интоксикации	0,62	0,9
гипотония	0,4	0,13
гипертония	0,26	0,64
отечный синдром	0,05	0,19
внешние стигмы дизэмбриогенеза	0,89	1,0
соматические стигмы дизэмбриогенеза	0,8	1,0
неврит слухового нерва	0	1
аномалии зрения	0,02	0,16
<b>Параклинические данные:</b>		
мочевой синдром в период наблюдения:		
протеинурия	0,36	0,8
гематурия	0,99	0,99
лейкоцитурия	0,13	0,2
увеличение СОЭ	0,33	0,5
повышение альфа-2-глобулинов крови	0,26	0,55
снижение клиренса по эндогенному креатинину	0,1	0,23
снижение концентрационной функции почек	0,66	0,88
нарушение ацидо- и аммонιοгенеза	0,66	0,88
снижение секреторно-выделительной функции почек по данным ренографии	0,90	0,97
снижение секреторной функции почек по данным экскреторной урографии	0,42	0,58
<b>Изменение рентгенопланиметрических параметров</b>		
<b>Размеры почек:</b>		
увеличены	0,42	0,46
уменьшены	0,32	0,17
<b>Площадь чашечно-лоханочных систем:</b>		
увеличена	0,51	0,65
уменьшена	0,4	—

\* Данные о частоте признака выражены отношением числа детей, у которых имеется этот симптом, к общему числу обследованных.

семьях местными врачами было обращено внимание на наличие однотипных заболеваний почек. Наследственный нефрит встречается в различных географических зонах у представителей разных рас и национальностей (рис. 51). Исследования В. В. Фокеевой (1978) показали частоту различных симптомов при наследственном нефрите (табл. 23). При дифференциальной диагностике наследственного нефрита от приобретенного и от дизметаболической нефропатии с кристаллурией могут быть использованы дифференциально-диагностические таблицы, разработанные с использованием последовательного анализа Валь-



Рис. 52. Фокально-сегментарный пролиферативный гломерулит, интерстициальный склероз, дистрофия и атрофия эпителия канальцев, клетки со «вспененной» цитоплазмой у мальчика 12 лет с синдромом Альпорта. Биопсия (препарат А. И. Клембовского). Окраска по Массону.  $\times 220$ .

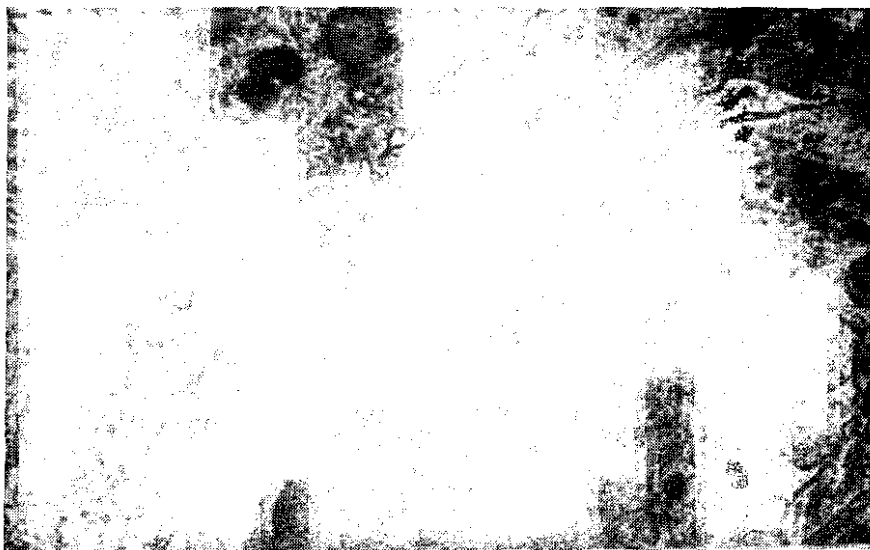


Рис. 53. Очаговые утолщения клубочковой БМ.

Истончение и дезорганизация lamina densa с появлением гранулярного вещества в толще БМ при синдроме Альпорта. Биопсия (препарат А. В. Брыдуна). Электронная микроскопия.  $\times 10\ 500$ .

Таблица 24 Частота поражения почек, органов слуха и зрения, исход нефропатии в семьях с наследственным нефритом

Группа детей по диагнозам пробандов	Число родословных	Общая численность членов семей	Заболевание почек	Снижение слуха	Поражение глаз	Функция почек		
						находятся парциальные нарушения	находятся в фазе ХПН	умирают от ХПН
Наследственный нефрит без тугоухости	82	2 089	332 (15,9%)*	25	6	106	7	30
Синдром Альпорта	23	498	89 (18%)*	16	10	43	6	35
Всего...	105	2 577	421 (16,3%)*	41	16	149	13	65 (18,2%)**

\* По отношению к общему числу членов семей.

\*\* По отношению к общему числу лиц с заболеваниями почек.

да Л. А. Скрипкиной [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1978]. При световой микроскопии почечного биоптата при наследственном нефрите определяется пролиферативный фокально-сегментарный гломерулит, дистрофия и атрофия канальцев, интерстициальный фиброз (рис. 52). Степень выраженности указанных изменений различна у больных разного возраста и пола, в меньшей степени проявляется в тех случаях, когда дифференцируется наследственный нефрит без тугоухости и синдром Альпорта [Клембовский А. И., 1978]. Дополнительным морфологическим признаком наследственного нефрита могут служить вспененные клетки, однако частота их обнаружения относительно невелика. Вне зависимости от возраста больных и выраженности клинических проявлений патологии при электронной микроскопии определяется истончение lamina densa БМ клубочковых капилляров (рис. 53). Имеются варианты этих изменений [Rumpelt H., 1980]. Однако именно характер lamina densa БМ, по мнению Gubler M. и соавт. (1975), может рассматриваться как маркер наследственного нефрита, выявляющий нарушение синтеза коллагенового вещества БМ, лежащее, по видимому, в основе патологии.

Прогноз наследственного нефрита мало благоприятен при его естественном течении. В качестве маркера, указывающего на возможность неблагоприятного течения наследственного нефрита предлагается осуществлять контроль за перимакулярными изменениями [Peggin et al., 1980]. Исследование родственников в 105 семьях с наследственным нефритом, выявило почечную патологию у 16,3% обследованных (табл. 24). Исследование 2577 родственников в 105 семьях выявило наследственную почечную патологию у 421 родственника пробанда. Летальный исход от ХПН в возрасте 20—30 лет наступил у 18,2%



Таблица 25 Основные клинические показатели у больного Б., 15 лет

Показатель	При поступлении	После трансплантации	
		через 1 мес	через 6 лет (полная реабилитация)
Артериальное давление, мм рт. ст.	135/90	150/100	135/80
Мочевина, ммоль/л	51,8	9,9	9,6
Креатинин, ммоль/л	0,96	0,12	0,09
КЩС:			
pH	7,22	7,39	—
SB	11,8	20,5	—
Кальций, ммоль/л	2,0	2,5	—
Калий крови, ммоль/л	4,8	4,7	—
Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин	8,7	69	—
Гемоглобин, г/л	41	84	110

больных. Однако при своевременном проведении трансплантации почек ее успех может быть более значимым, чем при приобретенных нефропатиях.

Яша Б., 15 лет, поступил в клинику 23.01.75 г. в терминальной фазе ХПН. Мать мальчика со школьного возраста страдает «хроническим нефритом». У мальчика протеинурия впервые выявлена в возрасте 2 лет. С 4 лет отмечено снижение слуха. Параллельно нарастанию выраженности гематурии и протеинурии с 14 лет появилась гипертония. Гомеостатические расстройства прогрессировали на протяжении нескольких недель перед поступлением в клинику. Диагноз: синдром Альпорта, ХПН. Экстренно проведено 8 сеансов гемодиализа, после чего трансплантирована трупная почка. С хорошей функцией трансплантата через месяц после операции выписан домой. В настоящее время Б. — студент, ведет образ жизни практически здорового человека (табл. 25).

### Тубулопатии

Тубулопатии — группа заболеваний, чаще наследуемых аутосомно-рецессивным путем, в основе которых лежит нарушение процессов канальцевого транспорта органических соединений или электролитов. Чаще связаны с недостаточной реабсорбцией того или иного вещества, реже — с дефектом канальцевой секреции. Первичные тубулопатии могут развиваться вследствие: 1) изменения структуры мембранных белков-носителей; 2) наследственно обусловленного дефекта ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт; 3) снижения чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов; 4) изменения общей структуры цитомембран при почечных дисплазиях [Вельтишев Ю. Е., Юрьева Э. А., 1978]. Кроме вторичных тубулопатий, развивающихся при наследственной патологии обмена, возможно выделение вторичных тубулопатий в связи с тяжелым приобретенным заболеванием почек. В клинической практике наибольшее распространение получает классификация тубулопатий в зави-

**Таблица 26 Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов**

Ведущий синдром	Первичные	Вторичные (фенотипически сходные состояния)
Полнурия	Почечная глюкозурия Почечный несахарный диабет Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм)	Нефронофтиз Пиелонефрит
Аномалии скелета (почечные остеопатии)	Фосфат-диабет Синдром де Тони — Дебре — Фанкони Почечный тубулярный ацидоз	В-зависимый рахит Гипофосфатазия Целиакия Псевдогипопаратиреоидизм Первичный гиперпаратиреоидизм Цистиноз Тирозинемия XIII и др.
Нефролитиаз	Цистинурия Глицинурия и иминоглицинурия	Первичная гипероксалурия Ксантинурия Синдром Леша — Найана

симости от ведущих проявлений заболевания (табл. 26). Прогноз тубулопатии зависит от сущности дефекта, экспрессивности гена и возможностей компенсаторных реакций. Наиболее прогностически неблагоприятны тубулопатии, при которых наблюдается комплексное нарушение функции канальцев. Примером тяжелой формы тубулопатии проксимального отдела нефрона является болезнь де Тони — Дебре — Фанкони, при которой нарушен канальцевый транспорт аминокислот, глюкозы, неорганических фосфатов и бикарбонатов [Мальцев С. В., 1980]. У больных также снижена канальцевая реабсорбция воды, калия и натрия. Болезнь де Тони — Дебре — Фанкони наследуется по аутосомно-рецессивному типу, экспрессивность мутантного гена значительно варьирует. Дифференциальная диагностика должна проводиться между вторичной тубулопатией, для которой лучше пользоваться термином «синдром де Тони — Дебре — Фанкони», который наиболее свойствен цистинозу.

### Дизметаболические нефропатии

Это группа заболеваний тесно примыкающих к тубулопатиям и развивающихся в связи с метаболическими нарушениями. Почечный синдром при этом вторичен, выражается прежде всего в проявлении оксалатно-кальциевой или фосфатно-кальциевой кристаллурии. При этом обязательно выражены признаки нестабильности цитомембран, обнаруживаемые при

исследовании биохимических параметров крови и мочи [Вельтищев Ю. Е. и др., 1978]. Нестабильность клеточных мембран в этих случаях четко прослеживается в семьях пробандов. Мочевой синдром характеризуется абактериальной лейкоцитурией, микрогематурией, протеинурией. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие интерстициального нефрита и мочекаменной болезни.

### Почечные дисплазии

Дисплазия почечной ткани, или гистологический дизэмбриогенез почек, объединяют группу заболеваний, как самостоятельных и связанных только с недостаточной или неправильной дифференцировкой почечных структур, так и патологии, которая развивается вторично на фоне недостаточной структурной зрелости почек. Почечные дисплазии стало возможным четко дифференцировать прижизненно в связи с распространением метода прижизненной биопсии почек. В морфологическом понимании о почечной дисплазии ранее говорилось только при нарушении формирования нефрогенной ткани, задержке развития с персистенцией эмбриональных структур [Kissine Y., 1966; Risdon R., 1975]. Считалось, что с этими абсолютными признаками почечной дисплазии связано наличие примитивных канальцев и участков метапластического хряща [Bernstein J. et al., 1975].

По мере накопления опыта клинико-морфологических сопоставлений торпидно протекающих нефропатий стало очевидным, что при диагностике почечного дизэмбриогенеза следует ориентироваться на такие признаки незрелости почечной ткани, как наличие клубочков эмбрионального типа, присутствие мезенхимы, разнообразных кист, «штампованных недифференцированных» канальцев [Кожухова О. А., Клембовский А. И., 1979]. Все шире в клинической практике ставится диагноз «гипопластическая дисплазия» — термин, несомненно, морфологический, но получивший в свое клинико-функциональное выражение [Игнатова М. С., Клембовский А. И., 1978]. Возможно, в клинической практике целесообразнее употреблять термин «нефропатии, связанные с гипопластической дисплазией». Наиболее изучены кистозные формы почечных дисплазий. Среди них особое место принадлежит поликистозной болезни. Это наследственное заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным (поликистозная болезнь «младенческая» и юношеского типа) и аутосомно-доминантным (взрослый тип) путем [Carter C., 1974]. Поликистозная болезнь — всегда двусторонний процесс. Варианты патологии, передающиеся рецессивным путем и развивающиеся у детей, могут иметь разные клинические проявления в связи с различными типами кистозной трансформации [Клембовский А. И., 1978]. У подростков выявляется чаще поликистозная болезнь почек, при которой наблюдается также кистозная трансформация печени. Взрослый

Таблица 27 Причины ХПН у детей

Диагноз	По данным (в процентах)	
	4007 вскрытий (ХПН у 53)	обследования 1873 больных нефрологическо- го стационара (ХПН у 67)
Гломерулонефрит	22	34
Пиелонефрит обструктивный	8	6
Синдром Альпорта	2	9
Врожденный НС	4	—
Дисплазия и гипоплазия почки	28	27
Нефронофтиз	—	14
Поликистоз	22	4
Тубулопатии	4	4
Амилоидоз	8	2
Опухоль Вильмса	2	—

тип поликистозной болезни, как правило, впервые проявляется после 20 лет. Однако возможны подобные варианты патологии и у детей [Ильин Л. Б. и др., 1977].

Другим довольно распространенным вариантом кистозного дизэмбриогенеза оказывается нефронофтиз Фанкони, для которого характерна медулярная кистозная трансформация. Заболевание передается аутосомно-рецессивным путем и впервые проявляется в детском возрасте. Первые симптомы болезни — ранние признаки почечной недостаточности.

Врожденный НС финского типа — микрокистоз почек, передающийся аутосомно-рецессивным путем. В нашей стране заболевание описано в Эстонии и Ленинградской области. Выявляется оно в первые дни или недели жизни и имеет летальный исход на протяжении первых месяцев жизни.

К паренхиматозным аномалиям строения почек без кистозной трансформации должны быть отнесены олигонефрония (олигомеганефрония), по поводу которой существовало мнение, что она не наследуется, и сегментарная гипоплазия (болезнь Ask-Upmark. Эволюция представлений о сегментарной гипоплазии прослеживается по мере изучения этой патологии. Вначале говорилось об одностороннем заболевании и фиксировалось внимание на вторичных изменениях в связи с тяжелым гипертензионным синдромом. В последние годы сообщается о возможности двустороннего дизэмбриогенеза, особенно в случаях двустороннего поражения.

Гипопластическая дисплазия также является бескистозным вариантом почечного дизэмбриогенеза, имеет нефритоподобный характер, а в некоторых случаях клинические проявления и данные гистологического исследования говорят о наличии отчетливых признаков ГН [Игнатова М. С., Вальтишев Ю. Е., 1978].

Общим для всех типов почечных дисплазий оказывается «случайное» выявление патологии, торпидное прогрессивное течение заболевания, наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза, раннее развитие почечной недостаточности (табл. 27). О превалировании в качестве причины ХПН в детском возрасте почечного дизэмбриогенеза говорят клинические данные и результаты исследования материалов вскрытия [Ильин Л. Б., 1979].

### ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Лечение наследственных и врожденных нефропатий — весьма сложная, но не безнадежная задача. Первое, что должно быть сделано, это подтверждение предположения о генетической детерминированности заболевания. Для этого используется клиничко-генетический анализ в сочетании со всеми доступными методами исследования. Для этой цели обращается внимание на результаты обследования пробанда и его ближайших родственников в плане иммунологических и биохимических анализов, рентгенологических и радиоизотопных, гистологического исследования почечной ткани. Кроме генеалогического, может быть использован «близнецовый метод», а также цитогенетическое исследование.

Медико-генетическое консультирование наряду с определением роли наследственности в развитии заболевания предусматривает определение прогноза потомства. Для этого должен быть уточнен диагноз у одного из родителей или ближайших родственников, после чего генетическая задача решается консультантом-генетиком на основании теоретических расчетов и вариационной статистики либо при анализе эмпирических данных (последнее чревато ошибками).

В семье Ш. в 5-летнем возрасте умер мальчик, которому в 3 года после всестороннего обследования, включая вазографическое и морфобиоптическое, был поставлен диагноз олиgoneфронии [Игнатова М. С. и др., 1975]. Родители обратились за советом по поводу возможности иметь здорового ребенка. Имевшиеся в то время данные литературы, в том числе крупной нефрологической клиники, занимающейся наследственными и врожденными нефропатиями в Париже [Royer P. et al., 1973], позволили рассматривать это заболевание как эмбриофетопатию, связанную с тератогенным воздействием на плод на 14—20-й неделе развития. Следствие — раннее прерывание нефронообразования, уменьшение числа нефронов, нередко их компенсаторная гипертрофия. Данных о возможности наследствия подобной патологии в литературе не было. При медико-генетическом консультировании было рекомендовано избегать во время беременности контакта с тератогенными факторами. Вторая беременность протекала нормально, однако на 2-м году жизни у ребенка, как и у его брата, появилась протеинурия, а затем гипертония. Клиническая симптоматика до летального исхода, который наступил на 5-м году жизни при картине ХПН идентична отмечавшейся у старшего брата. На вскрытии обнаружена почечная дисплазия.

Заключение: медико-генетическое консультирование, проведенное по поводу редкого заболевания, было слишком категоричным. В последующие годы в литературе появились сообщения о возможности повторных случаев олиgoneфронии в семье [Lieberman E., 1976].

При наличии такой возможности желательно пренатальное исследование. Амниоцентез в настоящее время применяется для выявления цистиноза, финского типа врожденного НС.

Медико-генетическое консультирование должно обязательно проводиться в случаях повторных заболеваний органов мочевой системы в семье, при кровном родстве родителей, при повышенной частоте нефропатий в районе проживания семьи, при наличии у ребенка множественных стигм дизэмбриогенеза и врожденных пороков развития, при семейных случаях аллергозов, гипертонической болезни, тугоухости. Для своевременного выявления почечного дизэмбриогенеза необходимо обращать внимание на случаи заболевания почек, которое выявляется «случайно», имеют склонность к торпидному прогрессирующему развитию, особенно когда в семье уже есть почечная патология.

Если диагноз наследственного заболевания почек подтвержден, то при назначении лечения необходимо помнить следующее. При мутации гена патологический процесс связан с изменениями на одном из звеньев: ДНК — и РНК — белок — фермент — биохимическая реакция. При энзимопатиях симптомы нефропатии развиваются либо вследствие дефицита конечного продукта блокированной реакции, либо в связи с перегрузкой клеток и экстрацеллюлярной жидкости синтезированным в избытке веществом. Путь к коррекции может быть двух типов. Первый — кардинальное воздействие на уровне ДНК клетки, второй — паллиативный, на других уровнях генетической информации. Первый путь — генная инженерия; по-видимому, ее реальное использование в нефрологической практике — дело отдаленного будущего. До появления возможностей использования генной инженерии наиболее распространенным и действенным оказывается «инженерия среды» — диетотерапия. В связи с существованием фенокopies генетически детерминированных заболеваний при определении варианта диетотерапии необходимо с максимальной точностью определить характер биохимического дефекта, определяющего развитие болезни. В частности, дифференцирование проксимального и дистального типов почечного тубулярного ацидоза и назначение щелочных жидкостей позволяет предупредить тяжелые осложнения этих вариантов тубулопатий [Edelmann С., 1973]. При нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией в случае семейной нестабильности клеточных мембран предупреждает развитие мочекаменной болезни назначение картофельно-капустной (антиоксалурической) диеты [Игнатова М. С. и др., 1972].

Паллиативные методы терапии врожденных и наследственных заболеваний включают хирургическую коррекцию. Примером является восстановление уродинамики при врожденных анатомических аномалиях строения органов мочевой системы. При врожденных и наследственных нефропатиях пересадка

почки оказывается высокоэффективной, по-видимому, потому, что происходит восстановление синтеза белков и ферментов, отсутствующих или содержащихся в минимальных количествах у больного с наследственной нефропатией. Обязательна пересадка трупной почки, так как у родственников может существовать патология в скрытом виде.

Целесообразно применение препаратов, стимулирующих, индуцирующих синтез ферментов. Следует помнить, что ГК для этой цели непригодны, особенно при наследственном нефрите [Фокеева В. В., 1978; Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1978]. Однако первый опыт использования анаболитов типа ретаболила при наследственном нефрите оказался успешным. Курсовое применение АТФ, кокарбоксилазы и витамина В<sub>6</sub> приводит параллельно с повышением активности дегидрогеназ лимфоцитов крови к улучшению состояния больных с наследственным нефритом. Примером использования антиметаболитов при лечении наследственных нефропатий является применение аллопуринола при гиперурикемии. При назначении разнообразных химиотерапевтических средств для лечения вторичных изменений, развивающихся при врожденных и наследственных нефропатиях, необходимо учитывать «генетический компонент» реакций человека на разнообразные лекарства. Достижения фармакогенетики должны использоваться при лечении больных с различными вариантами нефропатий. Побочное «нефротоксическое» действие может зависеть не только от химической структуры препарата, но и от особенностей реакции на него почечной ткани.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### К главе 1

- Бочаров В. Я.* Новые данные к анатомии внутриорганных лимфатических и кровеносных сосудов почки человека. — В кн.: Новые данные о лимфатической системе внутренностей. М. — Л.: Медгиз, 1957, с. 164—185.
- Вихерт А. М., Соколова Р. И., Волков В. Н.,* Ренин-ангиотензинная система в условиях изменения синтеза простагландинов. — Бюлл. exper. биол., 1976, № 9, с. 1034—1036.
- Горпинченко Е. И.* Роль почечных  $\beta$ -адренорецепторов в регуляции кровоснабжения и образования мочи. — Физиол. журн. СССР, 1976, № 5, с. 766—782.
- Зуфаров К. А.* Ультраструктура юкстагломерулярного аппарата почки. Успехи совр. биол., 1975, т. 79, № 3, с. 468—479.
- Зуфаров К. А., Гонтмахер В. М., Хидоятов Б. А.* Цитофункциональные особенности почки. — Ташкент: Медицина, 1974. — 246 с.
- Наточин Ю. В.* Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.
- Некрасова А. А., Соколова Р. И., Серебровская Ю. А.* К вопросу о патогенезе реноваскулярной гипертонии. — Кардиология, 1974, № 8, с. 47—54.
- Перов Ю. Л.* Структурно-функциональные аспекты концентрирующей деятельности почек. — Арх. пат., 1975, № 7, с. 75—82.
- Перов Ю. Л., Постнов Ю. В.* Интерстициальные клетки мозгового слоя почек при генетической спонтанной гипертонии у крыс. — Бюлл. exper. биол., 1976, № 4, с. 755—757.
- Серов В. В.* Морфологические основы иммунопатологии почек. М.: Медицина, 1968. — 827 с.
- Ушкалов А. Ф., Вихерт А. М.* Морфология ЮГА почек. — Арх. пат., 1972, № 9, с. 3—17.
- Andrews P. M., Porter K. R.* A scanning electron microscopic study of the nephron. — Amer. J. Anat., 1974, vol. 140, p. 81—116.
- Arakawa M., Kimmelstiel P.* Circumferated mesangial interposition. — Lab. Invest., 1969, vol. 21, p. 276—279.
- Arisz L., Andres G. A., Brentjens J. R.* The morphological basis of the glomerular permeability to proteins. — Rev. clin. lab., 1977, vol. 7, p. 312—327.
- Atlas D., Melamed E., Lahav M.* Beta-adrenergic receptors in rat direct localization by a fluorescent beta-blocker. — Lab. Invest., 1977, vol. 36, p. 465—468.
- Bergmann W.* Niere und ableitende Harnwege. — In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd 7, Teil 5. — Berlin — Heidelberg — New York; Springer-Verlag, 1978.
- Cantin M., Araujo-Nascimento M.-de-F., Benchimol S., Desormeaux Y.* Metaplasia of smooth muscle cells into juxtaglomerular cells in the juxtaglomerular apparatus, arteries, and arterioles of the ischemic (endocrine) kidney. An ultrastructural-cytochemical and autoradiographic study. — Amer. J. Path., 1977, vol. 87, p. 581—602.
- Davis I. O., Freeman R. R.* Mechanisms regulating renin release. — Physiol. Rev., 1976, vol. 56, p. 1—56.
- Dolezel S., Edvinsson L., Owman Ch., Owman T.* Fluorescence histochemistry and autoradiography of adrenergic nerves in the renal juxtaglomerular com-



CLINICAL NEPHROLOGY. V.I/Ed. E. M. Tareev/AMS USSR. — M.: Meditsina, 1983, 464 pp., ill.

This manual represents a fundamental work on clinical nephrology written by leading specialists in different fields of nephrology.

The manual consists of two volumes. The first volume deals with the physiology and morphology of the kidney from a position of modern science and also some other theoretical problems of practical importance. The methods of examination of patients, suffering from renal diseases, main clinical syndromes — Acute and chronic renal failure, nephrotic syndrome and renal hypertension are described in detail. The genetic and congenital nephropathies of childhood, amyloidosis and transplantation of kidney are also considered here.

The manual is intended for internists, nephrologists, pediatricians and specialists of adjacent subjects, dealing with the problems of renal diseases.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Список сокращений . . . . .	7
Глава 1. Функциональная морфология почек.—В. В. Серов . . . . .	9
Глава 2. Физиология почки—Ю. В. Наточин . . . . .	33
Глава 3. Гиперлиппротеидемии при заболеваниях почек.—Н. В. Никифорова . . . . .	75
Глава 4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.—И. М. Кутырина . . . . .	85
Глава 5. <sup>1</sup> Анемия.—В. М. Ермоленко, И. М. Балкаров . . . . .	95
Глава 6. Почки и фосфорно-кальциевый обмен.—В. М. Ермоленко . . . . .	104
Глава 7. Иммунология нефритов.—И. Е. Тареева . . . . .	118
Глава 8. Вирусы и почки.—Р. Г. Филимонова . . . . .	130
Глава 9. Основные методы обследования нефрологических больных.—Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, И. М. Кутырина, А. Ю. Николаев . . . . .	137
Глава 10. <sup>+</sup> Почечная гипертензия.—А. А. Михайлов . . . . .	185
√Глава 11. <sup>+</sup> Острая почечная недостаточность.—Е. М. Тареев, В. М. Ермоленко . . . . .	207
Глава 12. Хроническая почечная недостаточность.—Е. М. Тареев, В. М. Ермоленко . . . . .	230
Глава 13. Пересадка почки.—Б. В. Петровский . . . . .	275
Глава 14. Нефротический синдром.—Л. Р. Полянцева . . . . .	303
Глава 15. <sup>+</sup> Амилоидоз почек.—Н. А. Мухин, В. В. Сура, В. В. Серов, О. М. Виноградова . . . . .	331
Глава 16. Поражение почек при диспротеинозах.—Н. А. Мухин . . . . .	370
Глава 17. Паранеопластическое поражение почки.—Н. А. Мухин . . . . .	378
Глава 18. Наследственная амилоидная нефропатия.—О. М. Виноградова . . . . .	384
Глава 19. Генетические и врожденные нефропатии.—М. С. Игнатова . . . . .	390
Список литературы . . . . .	421