

ББК 56.9

К49

УДК 611.61+612.46+616.61](035)

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. ВИНОГРАДОВА, Н. Г. ГУСЕВА, В. М. ЕРМОЛЕНКО, М. С. ИГНАТОВА, А. А. МИХАЙЛОВ, Н. А. МУХИН, Ю. В. НАТОЧИН, Ю. А. ПЫТЕЛЬ, М. Я. СЕВЕРОВА, А. В. СУМАРКОВ, В. В. СУРА, И. Е. ТАРЕЕВА; кандидаты медицинских наук С. О. АНДРОСОВА, И. М. БАЛКАРОВ, И. А. БОРИСОВ, В. М. КРЕНДЕЛЬ, Л. А. КУПРИЯНОВА, 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. 2/Под ред. Е. М. Тарева/АМН СССР. — М.: Медицина, 1983. — 416 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. Во втором томе нашли отражение такие важнейшие нозологические формы заболевания почек, как острый и хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, системные нефропатии, а также ряд редких заболеваний, опухоли почек, мочекаменная болезнь. В отдельных главах рассмотрены диспансеризация и реабилитация нефрологических больных, вопросы санаторно-курортного отбора при заболеваниях почек.

Руководство рассчитано на терапевтов, нефрологов, педиатров и специалистов смежных дисциплин, интересующихся проблемами патологии почек. В книге 58 рис., 10 табл., список литературы — 806 названий.

For summary see page 416.

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

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ
ПУБЛИЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
им. Н. А. НЕКРАСОВА

707890 - 2
вр 85

К 411000000-126
039(01)-83 190-83

Глава 1

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Гломерулонефриты представляют основной раздел современной нефрологии в терапевтической и общей клинике, отличаясь относительно большей ясностью в постановке ряда ведущих вопросов происхождения болезней, их более всесторонним изучением в клинике, главным образом в диагностическом аспекте. Особое преимущество этого раздела внутренней медицины в настоящее время связано с возможностью продления жизни почечным больным методами заместительной терапии (гемодиализ, пересадка почки), которые как «свет в конце туннеля» широко известны и требуют от врача разработки рационального плана лечения. Правильное, точное распознавание индивидуальной нозологической формы в ее этиологическом-эпидемиологическом и патогенетически-морфологическом вариантах, точная регистрация всех этапов развития болезни, проводимого лечения и т. д. и клиническое руководство наилучшим образом осуществляются одним лечащим врачом, избавляющим больного от избыточной лекарственной терапии, хирургических вмешательств и т. д. В то же время лечащий врач обязан постоянно вселять надежду в больного, вместе с заведующим отделением обсуждать с консультантами-специалистами pro и contra новые назначения и вмешательства.

Концепции медиков-теоретиков — патофизиологов, патологоанатомов, фармакологов в отношении ГН, как и других «больших» терапевтических болезней современности, не должна пассивно осваиваться нефрологом, общим терапевтом, терапевтом-нефрологом. Нередко последняя теоретическая концепция, правильная и прогрессивная, применимая к части больных с данной нозологической формой, но неприменимая, возможно, к более редким или кажущимся таковыми вариантам не может и не должна заменять индивидуальный, прежде всего чисто клинический, анамнестический подход, а не базироваться на шаблонно преподнесенном перечне лабораторных анализов больного. Иммунонефрология, прогрессивный раздел терапии, но, как и, например, иммуногематология, развивающаяся на каких-то этапах параллельно, не имеют глобального значения. До сих пор теоретики еще обсуждают участие иммунных факторов в происхождении амилоидоза. Несомненно, что у части лиц, страдающих таким общеизвестным системным заболеванием, как СКВ, имеется тяжелое воспалительное поражение ряда орга-

ной, в том числе характерный волчаночный нефрит, на основе приобретенных иммунодефицитов. Часть больных ревматоидным артритом в его частым переходом в амилоидоз страдают как основной болезнью первичным туберкулезом (казеоз лимфатических узлов и др.) и благодаря правильному его распознаванию излечиваются в результате систематической противотуберкулезной терапии. Лечение больных ревматоидным артритом КС и иммунодепрессантами, как известно, малоперспективно и в конечном итоге приводит к новой патологии.

Таким образом, групповое деление ГН на иммунные и неиммунные, до сих пор главенствующее в учебниках и врачебной практике, равно как и на инфекционные (или постинфекционные) и неинфекционные, не может быть положено в основу практической деятельности терапевта-нефролога. Особенно важной следует считать дифференцированную диагностику ГН у диспансеризуемых контингентов для того, чтобы выявить истинную связь заболеваемости со средой, изменение и оздоровление которой является основной задачей советской медицинской науки, имеющей профилактическое направление.

Является ли термин «гломерулонефрит» более правильным, чем «диффузный нефрит» или какой-либо другой термин? Функционально, несомненно, страдает весь нефрон. Олигурия острого ГН не клубочковая, а клубочково-канальцевая с акцентом на канальцевую реабсорбцию. Термин «гломерулонефрит», казалось, полностью обосновывает большая очевидность, разнообразие и значимость клубочковых морфологических изменений, которые и до сих пор не могут считаться полностью изученными. Однако большее значение имеет более позднее изучение антител к БМ канальцев, которое показывает, что ГН не ограничен клубочком в иммунологическом аспекте, хотя нефрологи и приходят к этому выводу с опозданием. Известное участие интерстиция, сосудов при ГН при дальнейшем изучении этой области создает предпосылки к новому пересмотру данного вопроса.

Терапевту-нефрологу, как и общему терапевту и представителю любой другой терапевтической специальности, следует знать, что не только инфекция является понятным и достаточным этиологическим фактором, а также аллергия (с возможными генетическими предпосылками), но и ряд других средовых влияний при их индивидуальной интолерантности может стать и действительно является «причиной» заболевания, в данном случае болезни почек. Таковы все еще вызывающие сомнения у современного врача простуда, травма, инсоляция, непереносимость пищи, химических, лекарств и др. и особенно психическая травма, вызывающая часто обострение любого заболевания и также являющаяся самостоятельным источником (причиной) болезни.

Следует указать и на большое значение эпидемиологических факторов, сохраняющих, например, основную роль в загадке балканского нефрита, в то время как генетики, иммунологи, ви-

русологи, токсикологи и морфологи не смогли сказать последнего слова в отношении происхождения этой характерно обособленной болезни почек.

Надо согласиться и с тем, что деление болезней паренхимы почек на нефриты и нефрозы (как при болезнях печени — на гепатиты и гепатозы), неоднократно выдвигавшееся вновь как прогрессивное, давно потеряло существенное классификационное значение главным образом из-за особенностей аллергического воспаления, как давно указывал А. А. Богомолец. Этой же точки зрения придерживаются современные зарубежные авторы, например С. Wilson (1967), убежденные, что результаты иммунологических исследований позволяют менее строго считаться с классическими критериями исследований дегенерации и воспаления при гиперчувствительном состоянии. Тем более потеряло значение разграничение нефроза как патологии канальцев от нефрита как патологии клубочка.

Особенно большое практическое значение сохраняет кумуляция лекарственной терапии — дальнейшее назначение новых препаратов больному при появлении нового симптома. В учебниках излагается метод лечения острого ГН КС, нередко антибиотиками, хотя самые авторитетные нефрологи разочарованы в результатах лекарственной терапии у этих больных. Длительному сохранению постельного режима также часто придается преувеличенное значение. Поразительно часто, и не только в отношении патологии почек, берется под защиту, ставится на первое место санация инфекционного очага.

С введением И. В. Давыдовским в 1932 г. нозологического принципа классификации внутренних болезней, который, по нашему мнению, лучше, чем органнй (моноорганнй), отвечает клинической реальности, должны рушиться некоторые привычные перегородки. Что важнее для врача, сталкивающегося с нозологическими формами, имеющими связь со средой, эпидемиологией при конечной цели медицины профилактики, а затем искоренении заболеваний, делить болезнь по морфологическим, пусть и интересным деталям на 2—3 дробные формы или проводить общие для всей группы лечебные, профилактические и противозидемические мероприятия? Приводим пример.

Двойня, 12-летние сестры, выросшие врозь, заболевают одновременно СКВ с поражением почек: одной ставят диагноз нефрита, другой — нефроза. Следует указать, что врач, лечивший вторую сестру, не знал, что у ее сестры-близнеца уже диагностирована СКВ. Разве не правильнее толковать и тот и другой вариант (по существу заболевание одно и то же) как одну болезнь?

Следует указать, что закономерности, которые мы излагаем применительно к клинике болезней почек, имеют несомненно общее значение и для других специализированных разделов терапии. Мы сочли необходимым привести эти, возможно, повторяющиеся в дальнейшем изложении замечания взамен от-

дельной общей главы о заболеваниях почек в терапевтической клинике.

Сохраняет большое значение патология почек при малярии у неиммунных контингентов, в особенности при тропической, устойчивой к обычно проводимой терапии, с проявлениями опасного для жизни шока и отека мозга, нередко с анурией (имеется некоторая аналогия с изученной нашей клиникой в 40-х годах молниеносной рецидивной малярии терциане с быстро наступающей смертью от олигопаразитарного набухания мозга). Из других инфекций можно назвать бруцеллез с ограниченным профессиональным риском, доступный профилактике и лечению, туберкулез со своеобразным циклически протекающим обратимым ГН в рамках первичного туберкулеза взрослых, с намечающимися в последнее время иммунными реакциями при введении БЦЖ и патологией бычьего, птичьего и других форм туберкулеза.

По существу каждая редкая и новая инфекция, как было известно еще 10 лет назад, может вызвать ГН, конечно, при условии достаточной сохранности иммунной реакции человеческого организма.

Необходимо назвать трепонемные инфекции и риккетсиозы. Сифилитический ГН сохраняет значение особенно в перинатальной патологии (раньше сифилису излишне приписывались многие сосудистые и другие поражения), сыпной тиф вызывает во время эпидемий и ГН, особенно при ярких васкулитах, подробно описанных Л. В. Поповым и И. В. Давыдовским.

Вторую и, несомненно, весьма весомую группу диффузных нефритов способны вызвать вирусные заболевания и прежде всего грипп, в том числе «испанка» периода первой мировой войны с гипертоксической пневмонией и пурпурой легких, что легло в основу широко известной легочно-почечной болезни (синдрома) Гудпасчера. Конечно, во многих статистиках грипп наряду со стрептококковым фарингитом необоснованно занимает большое место, когда в действительности речь идет о недифференцированном катаре верхних дыхательных путей. Более широко известны такие вирусные инфекции, как лихорадка Коксаки, корь, краснуха, каждая со своими особенностями. Вирусная этиология расценивалась как самостоятельная причина нефритов или в комплексе с бактериями, уже при скарлатине, но еще чаще — при ревматических заболеваниях — на основании обнаружения вирусоподобных включений в клетках тканей, лейкоцитах и др. и наличия разнообразных противовирусных антител, в частности при СКВ (без сколько-нибудь широких контрольных исследований).

В настоящее время установлено существование относительно новой вирусной болезни, известной четко клинико-эпидемиологически уже 40 лет, но вирусологически идентифицированной лишь в последние 15 лет, чрезвычайно широко распространяющейся в виде носительства вируса и весьма значимой как тяже-

лос прогрессирующее заболевание НВ_s-гепатит. При легкоустанавливаемом носительстве возможно заражение НВ_s-гепатитом здоровых, а также переход в явную болезнь с прогрессированием и развитием вирусных цирроза и гепатомы. Особенностью НВ_s-гепатита является возможность перехода в другую, казалось бы не имеющую общих причин, болезнь, например, как это было показано нами [Тареев Е. М., Апросина З. Г., 1979], в ревматоидный артрит.

Поверхностный НВ-антиген стал обнаруживаться неожиданно часто у лиц с сосудистыми и ревматическими заболеваниями: при узелковом периартериите, СКВ (даже до 1/4 всех больных) и т. д. В последнее время описаны случаи вирусного НВ_sAg-положительного нефрита у детей первых лет жизни, как предполагают, заразившихся внутриутробно. Предлагают даже исследовать на НВ-антиген кровь и биоптат почек в каждом случае нефрита. По данным ВОЗ, на 1977 г. зарегистрировано 176 млн. вирусоносителей НВ_s-гепатита. Среди врачей на основании исследования анкетным методом и лабораторного подтверждения на участниках американских конгрессов установлено нарастание носительства параллельно стажу и врачебным контактам до значительных цифр: в отдельных группах (особенно у акушеров, патологов и хирургов), свыше 25%. Таким образом, можно говорить и о новом виде риска госпитализма наравне с установленным давно риском для больных заражения от среднего медицинского персонала (носителей устойчивых стафилококков и др.), риска прямого занесения вируса хирургом во время операции.

Из глистных заболеваний следует помнить о трихинеллезе со своеобразным аллергическим поражением почек и сосудов, а также миокарда, сходным с узелковым периартериитом и дерматомиозитом; также об альвеококкозе, характеризующемся своеобразным поражением почек.

Лишь в последнее время обращено внимание на поражение почек — ГН или амилоидоз — при злокачественных новообразованиях, особенно таких богатых паранеопластическими синдромами, как гипернефроидный рак, бронхогенный, избирательно и метастазирующий преимущественно в почки, другие карциномы, в ряде случаев с обнаружением в почках иммунных комплексов с опухолевым антигеном, причем радикальная операция привела к ликвидации почечной патологии. Некоторые авторы считают, что до 10% диффузных поражений почек может быть такой опухолевой природы.

Серотерапия среди многих проявлений сывороточной болезни может вызывать и диффузные нефриты, в целом остающиеся малоизученными, имеющие характер неспецифических реакций. При серотерапии инфекционных болезней (дифтерия, крупозная пневмония и др.) больше внимания привлекает эта основная инфекция; равным образом инфекционная концепция является таким постоянно действующим магнитом, который отвлекает вни-

мание врачей и крупных ученых от неинфекционного агента. Однако казуистика все же очень велика, например развитие ГН после применения сыворотки для остановки кровотечения у больного с ревматическим пороком сердца и т. д. Изучение СКВ уже в 40-х годах выявило несомненные случаи сывороточной (как и вакцинной, а также лекарственной) СКВ, а волчаночный нефрит быстро приобрел по частоте и яркости иммунокомплексного поражения почек значение как бы эталона диффузных нефритов.

В 30-е годы отмечено эпидемиологически значимое нарастание системных сосудистых заболеваний с поражением почек диффузным нефритом при лечении пневмонии сывороткой в сочетании с сульфаниламидными препаратами [Rich A., 1942], что бросило тень на эту химиотерапию и привело наряду с резким сокращением применения сульфаниламидов к снижению заболеваемости узелковым периартериитом. М. А. Скворцов (1944) отметил резкое учащение тяжелых системных васкулитов у детей без связи с инфекцией. В 1934 г. А. Tzanck опубликовал работу о развитии классического НС в результате биологической интолерантности таких средств, как соли золота, применявшиеся для лечения туберкулеза и ревматоидного артрита.

Лекарство может быть патогенным фактором, как и другие антигены, чрезвычайным раздражителем нервной системы при ряде болезней, даже скрыто протекающих, однако сделать этот вывод врачи и ученые не решаются, скептически высказываясь даже в отношении возможности вреда от пенициллинов. В статье от редакции «Clinical Nephrology» (1980) «Больше вопросов, чем ответов» указывается, что метициллин вызывает только интестинальное поражение почек при особых, еще не выясненных условиях. Между тем еще более 100 лет назад споры *Penicillium glaucum* при нанесении на слизистую оболочку носа больному, страдавшему сенной лихорадкой и астмой, вызывали особенно резкую реакцию, близкую к заболеванию гриппом [Blackley Ch., 1873]. В период широкого внедрения пенициллина за один год среди 74 случаев смерти от анафилактического шока 72 были вызваны применением пенициллина. Кроме того, пенициллин, как и стрептомицин и другие нетоксичные препараты, вызывали, согласно наблюдениям ряда объективно оценивающих факты авторов, лекарственную СКВ. Страдавшая бактериальной дизентерией 43-летняя больная, проводившая в течение 4 лет противорецидивную профилактику пенициллином, заболела узелковым периартериитом [Демин А. А., 1956].

По нашему мнению, два раздела почечной патологии — развитие ГН вирусной этиологии и равным образом лекарственной патологии — представляют два наиболее существенных поля роста медицинской науки, имеющих огромное теоретическое и практическое значение в оздоровлении населения. Сравнительно небольшую, почти казуистическую роль играют обусловленные факторами среды аллергические нефриты, нередко с микросимп-

томатикой сывороточной болезни — сыпью, зудом, повышением температуры и др. Таковы нефриты, развившиеся в результате непереносимости белка пшеницы (излечиваемые элиминационной аглютеновой диетой), полленов (цветочная пыльца) с рецидивирующим сезонным ГН, фруктов, парфюмерии и т. д.

Если для нефритов — аналогов сывороточной болезни характерен латентный период продукции антител типа «эритемы 9-го дня» до 2—3 нед, то в других случаях нефрит развивается по типу анафилактического феномена — простудный нефрит с яркой казуистикой, уже давно описанный в литературе.

Нефротический синдром — тот же диффузный ГН — может развиваться, помимо всех перечисленных причин, и на почве гипертонии системы почечных вен и крупных венозных коллекторов, например вследствие травмы, crush-синдрома с множественными переломами. Так, у больного с отеками, холестеринемией, и всем комплексом, не поддававшимся терапии, после хирургической коррекции с устранением венозных стазов почечный статус вернулся к норме.

В отношении происхождения диффузных ГН надо подчеркнуть, что если, с одной стороны, единый клинико-морфологический процесс — поражение почек — может быть вызван совершенно различными и, очевидно, еще не изученными факторами, то с другой — правилом скорее является то, что один и тот же этиологический агент может вызвать различные поражения почек, изолированные или системные. Так, стрептококковая инфекция, с которой мы начинали изложение этиологии ГН, может вызвать типичное послеинфекционное поражение, по существу плохо поддающееся лечению антибиотиками или десенсибилизирующими средствами, хотя в целом имеющее относительно благоприятное течение, даже в экстракапиллярном варианте, особенно у детей. Наряду с этим стрептококк может обуславливать аналогичное поражение почек — ГН (а также амилоидоз) в рамках затяжного септического эндокардита, когда активная противoinфекционная терапия нередко приводит к полному излечению и далеко зашедшего поражения почек с азотемией. Определенный благоприятный эффект может давать и сочетание с кортикостероидами. Если септический процесс начинается с периферического сектора сосудистой системы, например травматической (огнестрельной) артериовенозной аневризмы, ликвидация хирургическим путем септического васкулита способствует излечению поражения сердца и почек (как и в случаях септического очага на протезированных клапанах. Когда смена протеза может давать определенный положительный эффект). Следует напомнить, что при обычном постстрептококковом нефрите, в том числе и ревматическом, тонзиллэктомия или иная направленная на ликвидацию очаговой инфекции операция, согласно обширным статистическим сводкам, улучшения не дает.

При туберкулезе наиболее известно, особенно в прошлом, поражение почек в виде прямого деструктивного процесса или вторичного амилоидоза. Опубликованы единичные случаи указанных выше иммунных поражений первичного туберкулеза, так же как системные «туберкулотоксические» СКВ или узелковый периартериит с присущим им характерным поражением почек.

Сульфаниламидные лекарственные реакции весьма демонстративны своим клинико-морфологическим разнообразием поражения мочевой системы, начиная с кристаллурии с обструктивной уропатией, лекарственным гемолизом, гемолитической почкой и др. и кончая сульфаниламидным системным поражением типа узелкового периартериита, а также СКВ и т. п.

Наряду с этим старый термин простудный нефрит имеет право на существование: на простуду как болезнь указывал И. П. Павлов; о группе простудных и псевдопростудных специфических вирусных болезнях говорят и публикации ВОЗ (1980), т. е. проявлением индивидуальной непереносимости, сверхчувствительности к охлаждению, переносимому большинством лиц без выраженной патологии, известна холодовая травма с некрозом тканей, не ведущая к диффузному нефриту.

Совершенно очевидно, что в нозологии, классификации, номенклатуре, диагностике нефритов, как и в других разделах клиники, следует стремиться обоснованно, исходя из клинико-эпидемиологических и других фактов, выделять отдельные нозологические формы с присущей каждой из них «естественной историей» болезни, включая феномены вмешательства и «неестественной» истории (по J. Samelson), чему, особенно в смысле ятрогении (в широком понимании термина), мы уже многие годы придаем особенно большое (правильнее, лишь должное) значение. Равным образом, и быть может в еще более обязательном порядке, должны быть продуманы, рационализированы группировки ряда болезней и их наименования, отражающие динамику клинических концепций.

Так, нозологическая форма «подагра» или «подагрическая почка» должна включать близкие поражения различного происхождения: классическую болезнь обмена с индивидуальным преобладанием тканевого и почечного генеза, болезнь, которая может развиваться без наследственного предрасположения при резком изменении образа жизни (на это указывали английские авторы в отношении, например, шотландских крестьян, перенявших условия лондонской жизни). В настоящее время при быстром повышении уровня благосостояния в условиях зрелого социализма подагра возникает у служащего, предки которого не имели представления об этой болезни. Далее, собственно уремическая подагра позднего, терминального, периода ХПН при любой форме исходного заболевания — яркий безошибочный клинический признак декомпенсации, подобный уремическому перикардиту. Урикемия — маркер алкоголизма и без почечной ретенции. Далее следует подагра при миелопролиферативных

заболеваниях, особенно при лечении цитолитиками. Следует учитывать и лекарственную подагру, развившуюся в результате применения мочегонных группы производных бензотиадиазина и др. Логика требования дифференциального диагноза, предвидения риска развития гиперурикемии диктует необходимость единого рассмотрения всех вариантов.

Нозологическая форма «вторичный амилоидоз» включает инфекционные варианты, длительное время считавшиеся если не единственной, то резко преобладающей причиной болезни, в том числе бронхоэктазы, мастоидиты, паранефриты, сифилис, туберкулез легких, участвовавший в первые годы современной антибиотико- и химиотерапии вследствие более длительного течения болезни, а главное из-за восстановления большей иммунной реактивности (требуемой для развития амилоидоза), туберкулезный ревматоидный артрит с наличием очага казеоза, обычно «железистого» с аллергическим абактериальным поражением суставов («ревматизм Понсе»).

К неинфекционным заболеваниям, ведущим к амилоидозу относятся «ревматические болезни», особенно ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, далее периодическая болезнь, опухоли (наряду с мембранозным ГН), формы, возникающие при вакцинации, особенно длительной, многократном введении других белковых антигенов (повторные переливания крови), а также лекарственный амилоидоз. Это обобщение нозологических форм важно как теоретически, так и практически. Оно отражает трудности дифференциального диагноза вторичного амилоидоза. В то же время в отличие от также весьма тяжелых вариантов диффузного ГН, как быстропрогрессирующего с обилием полулуний, мезангиокапиллярного, лобулярного и т. д., требующих массивного сочетанного лечения, при амилоидозе определено противопоказаны КС и иммунодепрессанты, резко ускоряющие амилоидный процесс с увеличением амилоидных отложений.

Следует указать, что и внутри классических, наиболее хорошо изученных болезней, таких, как СКВ, признанный эталон аутоиммунных заболеваний, имеются индивидуальные варианты иммунного ответа в виде дефицита отдельных фракций комплемента или агаммаглобулинемии, и повреждение органа-мишени — почек реализуется альтернативным путем, не позволяя, следовательно, называть болезнь в целом аутоиммунной; наряду с этим признание вирусологами включения вирусного компонента в геном пораженных клеток опять же не позволяет анти-тела к ядерным компонентам считать в строгом смысле аутоиммунными. Неустойчивость взглядов иммунологов и рекомендаций лекарственной терапии при ревматических и почечных заболеваниях с длительным игнорированием в мировой литературе, вплоть до 1966 г. (новая эра отмечена работами Т. Г. Траяновой и соавт.), расхождения в понимании иммунного ответа при системных заболеваниях, как пониженного (по уменьшению

числа циркулирующих Т-клеток), так и повышенного (по значительнее более высокому содержанию их в очаге — синовиальной жидкости при ревматоидном артрите и в пунктате печени при хроническом активном гепатите по сравнению с циркулирующей кровью), как это показали работы нашей лаборатории. Далее, установление феномена индуцирования волчаночно-клеточного теста с мочой больных несистемным, «брайтовым» НС и банальным вторичным амилоидозом при отсутствии волчаночно-клеточного теста с кровью этих больных (при диаметрально противоположных результатах у больных СКВ без НС — положительный LE-клеточный тест с кровью и отрицательный с мочой). Положительный LE-клеточный тест с мочой больных развернутым волчаночным нефритом, также впервые установленный в нашей лаборатории (Л. В. Козловская), не представляется уже столь же феноменальным и неожиданным. Нельзя не отметить и неполное совпадение оценки высоких лабораторных показателей иммунного потенциала, расцениваемых как показание для назначения КС, а в других — как положительный эффект стимулятора левамизола. Наблюдаемое нарастание титра аутоантител с возрастом среди здоровой популяции заставляет считать и с защитной функцией иммунитета в целом.

В настоящее время в отличие от установок 1972 г. (см. Основы нефрологии) мы предпочитаем, как это обосновывается приведенными выше соображениями, сохранять в классификации общий термин «гломерулонефриты», включив и поражение с иммунным механизмом, из соображений большей осмотрительности в терапии индивидуального больного, особенно в последние годы, когда так распространен термин «инфекционно-аллергические заболевания». В этом отношении, признавая в целом прогрессивной тенденцию таких ученых-нефрологов, как Н. А. Ратнер (1967), Г. Маждраков и Н. Попов (1976), пропагандировать аутоиммунную или иммунную концепцию ГН, мы не считаем более возможным строго разграничивать иммунные и неиммунные заболевания почек.

Равным образом деление ГН на инфекционные и неинфекционные нефриты из аналогичных соображений более логичной группировки, сообщества конкретных форм болезней нам больше не представляется обоснованным. Следует указать, что и в отдельной нозологической форме нашей схемы со временем может меняться представление о ведущем варианте. Так, число больных лекарственной СКВ в некоторых городах США за известные годы превышало число больных «естественной» (не лекарственной) болезнью. В современных руководствах, статьях и выступлениях нефрологов нередко излагаются вместе системные и несистемный (брайтов) нефриты. Это имеет основание, так как трудно провести грань между теми и другими, все чаще аллергические нефриты приобретают черты распространенного процесса. И практика диагностики также говорит в пользу обобщения, сближения этих форм. Однако при суммарном вычисле-

нии выживаемости больных той или другой болезнью или морфологической формой, объединяемой по формальным, можно сказать, соображениям, еще возможны (более или менее значительные) случайные отклонения, поскольку, например, в специальных нефрологических центрах скапливается больше лиц с редкими системными заболеваниями почек, чем при концентрации больных по территориальному признаку.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Классификация ГН, как любых внутренних и других болезней, отражает научный прогресс в изучении болезней, основываясь на клинико-анатомических, клинико-морфологических, функциональных и структурных изменениях, а также в значительной степени на эпидемиологических, этиологических и социально-гигиенических закономерностях. Более узкие интересы при изучении больных могут удовлетворяться специальными, сокращенными, прикладными классификациями. До последних лет главенствовал органнй принцип классификации болезней, созданный Morgagni J. (1761) 220 лет назад и изложенный в труде «О местонахождении и причинах болезней, открываемых посредством рассечения» («De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis»). Однако менее чем через полвека гениальный клиницист, кардиолог, личный врач, Наполеона Corvisart, хорошо понимая основную роль клинициста в прогрессе медицины и исходя из формулировки Morgagni, разрывает два ее компонента словами: «изучаемых диагностическими признаками» и рассечением; «per signa diagnostica investigatis». Французский хирург и патолог M. Bichat создает патологию тканей, а через 100 лет после J. Morgagni, R. Virchow публикует «Клеточную патологию» (1858). В наш век субклеточной и молекулярной патологии органнй принцип классификации болезней тем более теряет свою ценность. Следует отметить, что в Италии, где работал J. Morgagni, рано стали известны инфекции, особенно карантинные, болезни ремесленников (Ramazzini), как и в Англии, что нашло отражение в историческом труде Ф. Энгельса «Положение рабочего класса в Англии», где эксплуатация рабочих происходила наряду с прогрессирующей урбанизацией.

Эффективное объединение клинико-анатомического, функционально-патогенетического изучения болезней почек представлено в лице первооткрывателя нефрологии — R. Bright (1827), им указаны и возможные причинные, средовые факторы «брайтовой болезни».

Клинико-анатомическая классификация долгое время являлась основной и общепонятной при небольшом разнообразии заболеваний почек в прошлом и, конечно, при всестороннем клиническом разборе больных, включая анамнез и т. д., что отражено в лекциях отечественных корифеев-терапевтов второй поло-

вним XIX и самого начала XX века — Г. А. Захарьина, С. П. Вогкина, А. А. Остроумова, использовавших термины «паранхиматозный нефрит» и «нефрит интерстициальный» (первичная сморщенная почка, гипертоническая болезнь),

Так же долго признавалась безраздельно схематическая клинико-анатомическая классификация клинициста F. Volhard и патолога T. Fahr (1914), утверждавших, что хронический ГН возникает без исключения («ausnahmslos») из острого диффузного постстрептококкового ГН и равнозначен неизлеченному нефриту. Кроме простоты схемы трехчленной патологии почек — воспалительного нефрита, дегенеративного нефроза и склеротической доброкачественной и злокачественной гипертонии, имела значение, очевидно, и магия слова «нефроз» (как в наш век «коллагеноз»). Этиология указывалась редко и малоудачно: термин «липидный нефроз» имел синоним «сифилитическая почка» (Syphilisniere) [Munk F., 1913], причиной злокачественной гипертонии считали ревматизм и опять же сифилис.

Еще в 1960 г. в руководстве М. С. Вовси повторяется положение: «Хронические нефриты представляют группу заболеваний, которые возникают как следствие перенесенного острого поражения почек. Нет основания выделять особые этиологические факторы хронического нефрита, поскольку эта болезнь представляет неизлеченный острый нефрит». Излечение острого нефрита представлялось как радикальная борьба с нефритами в целом. При этом излеченными считались, как указано F. Volhard и T. Fahr, и специально в работе Н. Best (1936), лица с альбуминурией ниже 1‰ и нормальным артериальным давлением, составлявшие при выписке половину всех больных острым ГН (т. е. исход в хроническое состояние). По той же классификации проводилось обобщение терапевтической патологии почек в период Великой отечественной войны 1941—1945 гг.: «Нефриты — воспалительные сосудистые поражения почек — в общей сложности составили 98—99% всех почечных больных, т. е. явились главным, почти единственным заболеванием почек на войне» [Вовси М. С., Шульцев Г. П., 1952].

Одновременно не воспринималось прогрессивное учение английских нефрологов W. Longcore (1936) и A. Ellis (1942), выделявших второй тип хронического нефрита, без острого начала, — по существу прототип современных многосистемных заболеваний, известных под различными названиями. В этом учении опять выдвигались на авансцену те же вопросы, которые волновали и Bright: являются ли отдельные клинико-анатомические типы диффузного воспалительного поражения почек разными стадиями одного и того же заболевания или же настоящими самостоятельными нозологическими формами (вопрос, слишком просто решенный в схеме классификации F. Volhard и T. Fahr, однако еще не решается и современными морфологами).

«Наука прогрессирует, разрушая себя каждые 25 лет» — говорил L. Pasteur. То же убеждение высказывали и другие

крупные ученые, например Сl. Bernard: «Нужно пытаться себя разрушать, — говорил он, — стараясь опытами противоположного построения разрушать свои собственные выводы».

Этапы развития учения о нефритах, как и других болезнях, связаны с достижениями фундаментальных наук, техническим прогрессом и соответствующими отклонениями теории и практики нефрологии в новых направлениях, доминировавших в свою очередь десятилетиями. К таким этапам можно отнести открытие 100 лет назад патогенных микробов (1879, 1880) и по существу одновременно И. И. Мечниковым защитных систем организма — фагоцитоза (1882) и «ядов животного происхождения» — цитотоксинов (1900), полностью индифферентных для здоровых, но при введении в специфически сенсibilизированный организм вызывающих смерть «в столь же малой дозе, как стрихнин или цианистый калий». Выработанные организмом животного вещества вызывают цитотоксическое, в том числе установленное И. И. Мечниковым аутоцитотоксическое повреждение органов. Этим было положено начало изучения в лаборатории И. И. Мечникова экспериментального цитотоксического нефрита [Линдеман В. К., 1900; Нефедьев Н., 1901].

Открытие сывороточной болезни, прообраза аллергической патологии, произошло на рубеже XX века. В. Schick (1909) выдвинул концепцию «вторичного аллергического состояния» при остром ГН после первичного стрептококкового фарингита, тонзиллита, как W. Weintraud в 1913 г. — при ревматизме. Одновременно быстро возникло увлечение инфекционной этиологией болезней, не угасшее и в наши дни, наряду со скепсисом в отношении неинфекционных патогенных факторов, игнорирование «нервных» и многочисленных других неинфекционных лихорадок. Преклонение перед концепцией гуморального иммунитета, чему в 30-х годах способствовал успех сывороточного лечения крупозной пневмонии, привело к практически полному забвению клеточного иммунитета на 70 лет, считая от начала серотерапии дифтерии [Roux E., 1894; Н. Ф. Филатов, 1899] до 1966 г., когда была опубликована работа Т. Г. Траяновой, В. В. Суры и Г. Я. Свет-Молдавского, доказавшая «разрушение лимфоцитами больных СКВ культуры клеток человеческого эмбриона — фибробластов и почечного эпителия». Лишь спустя 7 лет в мировой литературе появилась работа V. Podelsky со взлетом мечниковской клеточной иммунологии. Современное изучение клеточного иммунитета P. Kallos называет возвратом к Мечникову, Н. Lawrence (1972) называет клеточный иммунитет «базисом иммунологического гомеостаза».

Наряду с несомненно большой прогрессивной ролью изучения аллергических, иммунологических, аутоиммунных реакций и болезней, сделавших возможным впервые распознавание и лечение многих болезней (десенсибилизирующие и подавляющие иммунный ответ средства), успехи трансплантологии и т. д., необходимо изложить некоторые настоятельные соображения.

Из-за распространенного звучания терминов «аллергический», «инфекционно-аллергический» и т. д., многие врачи соблазняются применять их расширительно, не вдумываясь в необходимость точного обоснования наличия того или иного компонента; за инфекцией идут многие неинфекционные лихорадочные реакции, что особенно неуважительно в отношении точных фактов микробной патологии, недавно отметившей первое столетие этого крупнейшего открытия.

Термин «аллергический» также нередко применяют широко, без спецификации аллергена — бактериального, паразитарного, пищевого, лекарственного, связанного с производством и т. д.

Недостаточно учитывается, что проявления аллергии, по существу защитной реакции организма, трудноотделимы от нормальной жизни, что и подчеркивают такие крупные патологи, как М. А. Скворцов, в отношении грани, где начинается патологическая сенсбилизация.

В то же время, особенно в условиях прогрессивного повышения благосостояния народа социалистических стран, склонны забывать большое значение подавленных реакций анергического состояния, как это наблюдалось при алиментарной дистрофии, которые входят в клиническую картину кахексии при опухолях, малабсорбции и другой патологии, когда организм не в состоянии при вакцинации образовывать антитела и остается беззащитным при встрече с инфекцией и т. п.

В патофизиологии почек французские ученые начала XX века сделали крупные открытия и подчеркивают наблюдавшуюся до 50-х годов резкую разницу в классификации нефритов немецкой и французской школы. Представители немецкой школы, следуя R. Virchow, мыслят гистологически, пытаются наложить клинические проявления на поражения клеток — анатомо-клиническая концепция. И наоборот, представители французской школы верные учению Cl. Bernard, мыслят физиологически: изучают нефриты, уделяя мало внимания поражениям, но стараясь ответить на вопросы, каковы функциональные нарушения, проявляющиеся клиническими симптомами, — клинико-физиологическая основа классификации нефритов [Vallery-Radot P., Delafontaine P., 1959]. Работы французских клиницистов F. Widal и A. Javal (1902), L. Ambard (1904), A. Chauffard и др. (1911) позволили установить фундаментальные закономерности влияния задержки натрия и безнатриевого режима (дехлорурация) на почечный отек и почечную гипертензию, роли гормона надпочечников в происхождении гипертензии, значения почечных клиренсовых показателей в режиме работы здоровых и больных почек, высокой холестеринемии при нефритах в отличие от сердечной недостаточности. Клиренсовая методика наряду с поразительными достижениями экспериментальных микрометодик, создала устойчивый фундамент функциональных почечных проб [Cushny A., 1917; Rehberg P., 1926; Smith Ch., 1969], позволивший Ph. Govaerts (1936) одному из первых предложить класси-

фиксацию почечных заболеваний на основе нарушения КФ клубочково-канальцевого дисбаланса.

Приводим классификацию ГН трех типов.

1. Классическая органная (органопатологическая) классификация, наиболее часто применяется в клинике, поликлинике, при диспансерном и санаторном обслуживании населения. По существу острый ГН отождествляется с наиболее изученным постстрептококковым ГН, с его более выраженным циклическим течением и лучшим прогнозом (в то же время КС-устойчивым). Быстро прогрессирующий, нефротический и смешанный ГН объединяют выраженные черты болезни Брайта, полнее представленные в быстро прогрессирующем и смешанном с высокой лихорадочной, липидурией, гипертензией и т. д. заболеваниями в отличие от острого ГН. Липоидный нефроз, как ни старались обособить эту форму, все же типично эволюционирует (если не проходит, что знали и раньше) в ХПН. Целесообразно выделять и латентный ГН как показатель высокой степени компенсации поражения организмом, определяющей в значительной степени и длительность срока выживаемости больного. Ни одна из описываемых далее восьми форм старой клинической классификации, представленных коротко (как и в 4—5 формах преимущественно морфологической классификации), не имеет самостоятельной, ей одной присущей этиологии. Даже такая форма, как быстро прогрессирующий ГН, проявляющийся неповторимыми клинико-морфологическими чертами, может быть следствием весьма разнообразных причин, компонентом разных системных заболеваний, в том числе профессиональным заболеванием в результате контакта с гидрокарбонатыми растворителями, лекарственным при лечении d-пеницилламином и т. д.

2. Современная морфологическая классификация ГН создана благодаря успехам гистологического изучения почек, особенно при серийных биопсиях, с использованием все совершенствующейся электронной, флюоресцентной, иммунохимической техники, потенциально позволяющей, как и исследование циркулирующих иммунных комплексов и пунктатов других органов, верифицировать антиген, этиологию ГН. Эти антигены, эндогенные и экзогенные, весьма многочисленны, как показывают соответствующие сводки [O'Regan S., 1976], но чаще такое подтверждение может реализоваться при каких-то клинических, анамнестических «подсказках». Участие клиницистов должно быть еще более активным. Клиницист, увлекаясь вместе с патологом видом депозитов, нередко удовлетворяется, находя при жизни тот же гистологический вариант ГН, что и прозектор на вскрытии, получая от последнего заключение о полном совпадении диагнозов. Вместо того чтобы тщательно изучить анамнез больного, в том числе, производственный, чтобы самому найти причину болезни и помочь патологу окончательно расшифровать ее.

3. Классификация по нозологическому принципу, которую мы находим особенно ценной, пытаясь следовать И. В. Давыдовскому, будет изложена ниже.

Нет оснований противопоставлять клинический и морфологический методы исследования больного, постановки диагноза, классификации болезней. Они неотделимы один от другого, оба стремятся дать максимум полезной информации, и содружественная работа клинициста и морфолога в полном взаимопонимании без стремления подчинить один метод другому как полностью совершенный оптимально полезный теории и практике врачевания.

Уже при виде кожи, лица и взгляда больного врач получает быструю и весьма ценную информацию. Малотравматичную биопсию кожи и подкожной клетчатки используют для демонстрации депозитов иммунных комплексов, амилоида. Обильные кровопускания в прошлом служили и диагностическим целям — определению воспалительного статуса, т. е. избытка фибрина — воспалительной «плевры» крови (предшественник пробы СОЭ). Взятие крови из пальца или мочки уха все же является травмой; раньше для определения гиперурикемии прибегали к жидкости кантаридинового пузыря (мушка безболезненна). Широко применяются стерильная пункция и трепанация тазовой кости. Теперь биопсией принято называть пункцию почки, печени, слепую и при лапароскопии, а также многие другие, более сложные, вмешательства. Нельзя сказать, что наша или другие клиники давали мало материала для кафедры патологической анатомии. С другой стороны, едва ли можно говорить о диагностической пункционной биопсии почки у каждого диспансеризуемого. Это возможно только в нефрологических центрах во имя прогресса науки.

Велико значение клинического наблюдения, прослеживание индивидуального больного как личности, судьба которого дорога врачу. Это анамнез, к которому приходится возвращаться много раз. Если врач не обладает глубокой человечностью и аналитическим мышлением, ему лучше работать с аппаратами, а не с людьми. И раньше известные ученые, как хирурги, так и терапевты, отмечали недостаточный интерес многих врачей к больному. Об этом говорил Н. А. Вельяминов. Искусству наблюдения придавали большое значение. Так, Сl. Bergard говорил: «Есть еще светлые умы, которые высоко ставят наблюдение». Г. Сокольский цитировал Baglivi: «Все искусство медицины в наблюдении». Теперь у молодого ученого возникает все больше соблазна отвлечься от постели больного и заняться сложной аппаратурой. Однако наблюдение важно, поскольку в последние десятилетия возникли реальные возможности повседневных открытий примеров вовлечения почек в процесс при все новых системных или общих заболеваниях, при новых формах лекарственной патологии, вирусных болезней и вирусносительства.

Много дает применение современной сложной фармакотерапии, особенно заместительной терапии при ОПН и ХПН, включая диализ и пересадку органа. Именно клиницист-терапевт должен приблизиться к уточнению патогенеза, ближайших механизмов развития НС при большой венозной гипертензии системы *cava inferior*, равно как и условий, когда при наличии такой (травматической или иной) венозной гипертензии почки в процессе не вовлекаются. Близка проблема почечного эритроцитоза или «эритремии». Очевидны возможности и другой почечной патологии с изменением деятельности органа в сторону плюскоклонений, что намечается уже обычно при липоидном нефрозе в резком противопоставлении с работой почки при терминальной недостаточности [Тареев Е. М., 1930].

ФОРМЫ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ ПО КЛАССИЧЕСКОЙ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

В настоящей главе описываются наиболее широко принятые до последнего времени основные клинические формы ГН (с небольшими изменениями), не отвечающие определенной этиологии и эпидемиологии заболевания и потому сохраняющие лишь относительное значение; более характерным является острый ГН, особенно постстрептококковый во время эпидемических вспышек, описываемый несколько подробнее. Остальные ГН более подробно излагаются при описании многих, в том числе системных, заболеваний. То же надо сказать о далеко зашедших хронических формах с оставшимся недостаточно известным развитием болезни. Быстро прогрессирующий, нефротический и смешанный ГН объединяют выраженные черты болезни Брайта, полнее представленные в быстро прогрессирующем и смешанном ГН с высокой липидемией, липидурией, артериальной гипертензией и т. д. в отличие от типичного острого ГН. Липоидный нефроз, как ни старались обособить эту форму, все же типично эволюционирует (если не проходит, что знали и раньше) в ХПН. Даже такая форма, как быстро прогрессирующий ГН, с его как будто неповторимыми клинико-морфологическими чертами, может быть, как выясняется, следствием весьма разнообразных причин, компонентом разных системных заболеваний, в том числе профессиональных, лекарственных и т. д. Целесообразно выделять латентный ГН как показатель высокой степени компенсации поражения организмом, определяющей главным образом и длительность выживаемости больного. Некоторые аналогичные черты находят и в претерминальном периоде ГН, что клиницистами всесторонне изучено у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом. Можно добавить, что в монографиях французских авторов сохраняется в основном клинико-физиологическое выделение четырех синдромов, но приводится весьма детальное этиологическое подразделение нефритов в основном описательном разделе и специально при лечении [Vallery-Radot P., Delafontaine P., 1959].

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Наиболее изучен в отношении этиологии и патогенеза постстрептококковый острый ГН, развивающийся чаще всего через 10—12 дней после фарингита или тонзиллита. За этот срок происходит образование антител в организме и нередко бурно развивается аллергический нефрит. Возбудителем являются специфические типы группы А бета-гемолитического стрептококка (12, 4, 1, 49) и некоторые другие нефритогенные типы. Развитие острого ГН сопровождается нарастанием титра противострептококковых антител.

В пользу иммунного патогенеза острого ГН, как указал В. Schick (1907), говорит то, что срок развития скарлатинного нефрита после начала инфекции равен периоду образования антител, а также результаты изучения сывороточной болезни, позволившие установить динамику антигена и антител в крови соответствующих больных [Pirquet C., 1911].

Постстрептококковый ГН изучен и в дерматогенной форме как следствие первичной локализации стрептококка определенного типа (49, 12) при импетиго, пиодермии, роже, в эпидемических размерах наблюдавшийся в развивающихся странах, например в Тринидаде у 760 больных [Potter E. et al., 1978], и представляющий значительный клинико-эпидемиологический и, можно сказать, клинико-биологический интерес. Аналогично широко распространенная раньше у некоторых племен Африки кожная дифтерия, а также экстрабуккальная ожоговая скарлатина, тоже вызывающие острый ГН.

По данным В. В. Суры и А. М. Вихерта (1966), мембранозный острый ГН легко воспроизводится у животных при введении микобактериального адьюванта, стимулятора процессов иммуногенеза. К инфекционно-иммунной группе ГН относят также малоизученные вирусные ГН при кори, ветряной оспе, вирусном гепатите, энтеровирусной инфекции.

В группу ГН неинфекционно-иммунного происхождения входит ГН, развивающийся после ряда антигенных воздействий (сывороткой, вакциной, пылью растений, ядом насекомых, лекарственными и другими химическими веществами, пищевыми продуктами при индивидуальной непереносимости); особое место занимает ГН, возникающий при нарушении венозного оттока (частичный тромбоз почечных вен, нижней полой вены, сдавливающий перикардит, недостаточность трехстворчатого клапана).

ГН легко воспроизводится в эксперименте с помощью гетерологических антипочечных сывороток, получаемых при иммунизации животных почечным антигеном животного другого вида [Линдемэн В. К., 1900; Masugi M., 1934]. Как показали опыты с меченой противопочечной сывороткой, связывание ее на базальной мембране клубочков происходит в течение нескольких минут [Pressman D., 1948], возникновение клинико-морфологических проявлений ГН связано с фиксацией комплекента в клубочках и зависит от комплементсвязывающей способности вводимой противопочечной сыворотки.

Для воспроизведения экспериментального ГН по Масуги используется противопочечная сыворотка птиц, не обладающая способностью связывать комплемент млекопитающих. Между введением сыворотки и возникновением ГН проходит латентный период (6—8 дней), необходимый для образования комплементсвязывающих противопочечных аутоантител. В патогенезе этого синдрома экспериментального ГН можно выделить две иммунологические фазы — фиксацию экзогенных антител в почках и последующее образование аутоантител, способных связывать комплемент.

Эксперименты с использованием адьювантов типа Фрейнда [Neumann W., 1959] демонстрируют значение общей иммунологической реактивности для возникновения ГН. Если введение животным гомологичного почечного антигена не вызывает у них развития ГН, то введение его в составе микобактериального стимулятора позволяет воспроизвести это заболевание.

Иммуноаллергическая гипотеза патогенеза ГН подтверждается в данных, полученных при изучении роли стрептококков в его возникновении. Как показали опыты Р. А. Cavelti и E. S. Cavelti (1945), ГН удается вызвать введением животным смеси из ткани почки и стрептококков. Возможно, стрептококк меняет свойства белков ткани почки, делая их антигенными; не исключено и его адьювантное действие. Антиген стрептококка (М-протеин) по своей химической природе относится к гликопротеинам. Доказано антигенное сродство БМ капилляров клубочков и оболочек стрептококков нефритогенных штаммов. Часть М-протеина фиксируется в клубочках, часть циркулирует в кровяном русле, вызывая образование антител. Комплексы, образующиеся в результате реакции антиген — антитело, задерживаются клубочковым фильтром с фиксацией комплемента. Образование иммунных комплексов с фиксацией комплемента может происходить и непосредственно в клубочках. Иммунные комплексы повреждают почку. При иммуноморфологическом изучении иммунокомплексного ГН скопления комплексов обнаруживаются субэндотелиально или субэпителиально в виде глыбок. Реже находят линейное расположение депозитов иммунных комплексов, что свойственно для некоторых форм пролиферативного ГН, нефрита трансплантированной почки. В дальнейшем независимо от расположения депозитов в результате отчасти хемотаксического действия С₃-фракции комплемента сегментоядерные лейкоциты фиксируются на капиллярных петлях, слущивают или отодвигают эндотелий, тесно контактируют с БМ. Лизосомальные ферменты лейкоцитов воздействуют на БМ и вызывают ее повреждение.

Участие клеточных механизмов иммунитета в патогенезе ГН, более характерных для мембранозного ГН, подтверждается возможностью переноса экспериментального адьювантного нефрита лимфоцитами (но не сывороткой) больного животного [Hess E. V. et al., 1962] здоровому реципиенту. Механизм такого переноса объясняется цитопатическим действием лимфоцитов в эксперименте [Holm G., 1966], в том числе в культуре почечной ткани [Траянова Т. Г. и др., 1973, 1974]. Повреждение клубочков осуществляется высвобождением лизосомальных протеаз из нейтрофилов и прямым действием активированных

компонентов комплемента. Пропердин и С₃-проактиватор (фактор D) часто обнаруживают в клубочках, что указывает, возможно, на активацию комплемента альтернативным путем. Отложение фибрина в мезангиуме может быть важно для стимуляции его пролиферации и формирования полулуний. Возможное участие простагландинов, кининов и других медиаторов полностью еще не выяснено.

Заболевают острым постстрептококковым ГН преимущественно дети (с 2-летнего возраста) и взрослые до 40 лет. Известны, однако, случаи заболевания и грудных детей, а также лиц пожилого и старческого возраста, T. Addis (1948) наблюдал начало нефрита у 6-месячного ребенка и 87-летней женщины. Среди больных мужчин в 1½—2 раза больше.

В отношении даже основных клинических проявлений остро го ГН, в частности гемодинамических нарушений, еще недавно господствовала выдвинутая F. Volhard моноконцепция ангиоспазма с ишемией почки, артериальной гипертензии сопротивления, больше отвечающей позднему периоду хронического ГН, но не имеющей места в инициальном остром периоде и в длительном состоянии латентного ГН. Это и дает основание остановиться подробнее на особенностях центральной гемодинамики при остром ГН, тогда как генез многих других синдромов рассмотрен в разделе «Исследование нефрологического больного».

Установленное нами в первую неделю остро го, циклически протекающего постстрептококкового ГН, до волны диуреза, повышение массы циркулирующей крови [Тареев Е. М., Ратнер Н. А., 1935] позволило выдвинуть концепцию «гиперволемической недостаточности кровообращения», отвечающую модели форсированного вливания солевого раствора в вену животным (при остром ГН этот фактор осуществляется, по-видимому, резко повышенной водно-натриевой резорбцией канальцев).

Внутривенное введение солевого раствора собакам вызывает расширение полостей сердца, тахикардию, ритм галопа, гидроперикард, отек легких, увеличение печени, рентгенологические изменения в легких, повышение венозного давления и массы крови. При острой гиперволемии можно думать о рефлекторном расширении через вазомоторный центр крупных вен печени. Печень и селезенка увеличиваются компенсаторно, выполняя так называемую резервуарную функцию. Расширение печени и сердца у больных нефритом предупреждает, по Nobécourt (1916), эклампсию. Наибольшее количество циркулирующей крови (до 181 мл на 1 кг массы тела, или 9 л) наблюдалось нами именно у больных перед эклампсией [Ефимов Н. А., 1948]. Обычно имеется олигоцитемическая, реже нормоцитемическая гиперволемиа. В отсутствие гиперволемии, несмотря на наличие артериальной гипертензии и отеков, нефрит протекает обычно без жалоб на одышку.

Венозное давление нередко значительно повышено (до 300 мм вод. ст.) уже в обычном, спокойном состоянии больно-

то и возрастает еще больше при некоторых провоцирующих воздействиях. Так, предлагая больному острым нефритом произвести после глубокого вдоха столь же энергичный выдох при закрытой голосовой щели (так называемый опыт Вальсальвы), Н. А. Ефимов наблюдал повышение давления до 700 и даже до 720 мм вод. ст., причем значительная венозная гипертония держалась некоторое время и по прекращении нагрузки.

Скорость кровотока непостоянно замедлена. Резкое улучшение кровообращения благодаря кровопусканию, так же как и при сухоедении (при особой чувствительности больных к водно-солевым нагрузкам, увеличивающим массу крови) также подтверждает их *juvantibus et nocentibus* концепцию о гипervолемической недостаточности кровообращения. Введение активного мочегонного оказывает еще более благоприятное воздействие с явным снижением как венозного, так и артериального давления и ускорением кровотока.

При самостоятельном выздоровлении одышка, ортопноэ, расширение сердца, ритм галопа и т. д. исчезают очень быстро, что уже само по себе говорит об отсутствии существенного самостоятельного поражения миокарда. Так же закономерно нарастание концентрации общего белка сыворотки крови у больных часто уже в первые 2 нед болезни (из-за быстрого уменьшения отека плазмы).

При вскрытии умерших от остронефритической эклампсии ряд авторов обнаруживали ограниченные участки или, особенно у детей, общий отек мозга (его масса на 20—30% превышала среднюю возрастную), со сглаженными извилинами, напряженной поверхностью, часто с так называемым медулярным конусом на основании его за счет вдавления продолговатого мозга в *foramen magnum* при быстром увеличении объема мозга.

Судорожный синдром отличает эклампсию острого нефрита от криза при гипертонической болезни; кроме того, его развитие тесно связано с отеком мозга, отсутствующим (или редко наблюдаемым) при гипертонических кризах. Конечно, и гипертонический фактор должен занять свое место в концепции происхождения нефритической эклампсии, в пользу чего говорят, помимо клинической картины, изменения глазного дна, особенно развитие мозговых кровоизлияний (*apoplexia sanguinea* в противоположность *apoplexia serosa*, по терминологии старых авторов, соответствующей скорее отеку мозга) при более тяжелом эклампсическом состоянии.

По существу в происхождении эклампсии следует учитывать все те сложные нарушения регуляции водно-солевого обмена и кровообращения, которые имеются вообще при остром нефрите, и рассматривать эклампсию как высшую степень тех же проявлений с не меньшей сложностью патогенеза и эклампсического синдрома. Все авторы придерживаются единого мнения в отношении весьма быстрого возвращения скорости кровотока к норме в противоположность чисто миокардиальным поражениям.

J. La Due (1944) подчеркивал, что кровоток не замедляется, несмотря на повышение венозного давления, как этого можно было бы ожидать. По J. Peters (1953), скорость кровотока нарушается не часто и притом незначительно.

На современном этапе гемодинамические нарушения и другие патогенетические механизмы при остром ГН (постстрептококковом) представляются в следующем виде. У больных острым ГН гиперволемиа является первичным фактором циркуляторных нарушений. Нормальная скорость кровотока, неспецифические изменения ЭКГ и незначительные гистологические изменения в миокарде у больных, умирающих в острой фазе болезни, говорят против первичного поражения миокарда. Большая часть клинических проявлений острого ГН связана с задержкой натрия и воды, не коррелирующей со снижением КФ. Отек может развиться в отсутствие ее снижения и диурез может наступить без значительного улучшения КФ [Earle D. et al., 1951]. Почечный кровоток может быть нормальным [Brin S. et al., 1948; Bradley S. et al., 1950] или сниженным. Фильтрационная фракция нормальна или понижена. Секреция ренина не является первопричиной артериальной гипертензии при остром ГН. Артериальное давление обычно повышено умеренно (160/100 мм рт. ст.) у 60—70% больных острым ГН. Выраженная артериальная гипертензия необычна и говорит скорее о бывшей до болезни гипертонии или сочетании с другими болезнями. У лиц с ранее нормальным артериальным давлением изменений сетчатки обычно не отмечается.

Представляет интерес вопрос о возможности участия (и даже существенного) канальцев в формировании клинической картины острого ГН на основании казуистического наблюдения клинически полностью латентного течения постменингококкового острого ГН с тяжелым гистологическим поражением клубочков без всякого поражения канальцевого эпителия и интерстиция. Это позволяет ученым (H. de Wardener) высказать сомнение в правильности толкования остронефритического синдрома — гематурии, протеинурии, водно-натриевой задержки, падения КФ, как поражения только клубочков.

Мальчик 15 лет, проживавший в Лондоне в плохих условиях, поступил в больницу на 6-й день болезни с выраженной картиной менингококкового менингита; на 10-й день присоединился моноартрит со стерильным выпотом и циркулирующими иммунными комплексами в крови, — ситуация, заставившая без других оснований заподозрить и поражение почек. На 12-й день болезни произведена биопсия: обнаружен острый пролиферативно-экссудативный ГН — диффузное разрастание клеток мезангиума и некоторое количество полиморфноядерных лейкоцитов в капиллярах. В клубочках найден комплемент в виде глобулярных и мелких гранулярных депозитов C_3 в мезангиуме и капиллярных петлях. Все время отсутствовали отеки, артериальная гипертензия, протеинурия (кроме однократно следов на 16-й день болезни), микрогематурия (кроме 3-й недели болезни), нарастание массы тела (по сравнению с 1-м днем к 21-му больной похудел на 5 кг), в крови мочевины 3,33 ммоль/л, креатинин 0,0616 ммоль/л, скорость КФ 123 мл/мин [Rainford D. et al., 1978].

Это наблюдение противоречит тезису М. Lewy и др. (1971), о клиренс креатинина наиболее достоверно определяет степень поражения клубочков, и в то же время подтверждает работы авторов, находивших при остром и персистирующем ГН большую корреляцию клиренса креатинина с канальцевым, а не клубочковым поражением [de Wardener H. et al., 1958], с коэффициентом названной корреляции с клубочковым поражением незначительным — 0,28 ($P < 0,05$), а с канальцевой атрофией — 0,7 ($P < 0,001$) и др. Это наблюдение не будучи как уникальное полностью доказательным для вопроса в целом, в то же время подтверждает предположение, что отрицательный анамнез в отношении острого ГН не исключает тем самым имевшегося в прошлом воспалительного поражения почек на почве иммунологических нарушений.

Клинические проявления острого ГН весьма разнообразны — от крайние скудных (лишь случайно в процессе обследования выявленные изменения мочи) до чрезвычайно ярких, с бурно развивающейся классической триадой симптомов — отеки, гипертония и гематурия. Этим симптомам могут предшествовать слабость, жажда, олигурия. При развившейся картине заболевания больного беспокоят одышка, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, боли в пояснице, отеки разной степени выраженности. Моча при макрогематурии может быть красной или коричневатой из-за перехода гемоглобина в гематин при кислой реакции мочи.

Отеки, один из наиболее ранних и частых признаков ГН, отмечаются у 70—90% больных; приблизительно у половины они бывают значительными. Преимущественная локализация отеков на лице, бледность кожи и набухание шейных вен позволяют говорить (у части больных) о *facies perhritica*. Отек лица наиболее выражен утром; днем он спадает, сменяясь сильным отеком лодыжек. С прогрессированием одышки, слабости, утомляемости, анорексии нарастает отек в других тканях, на голенях с тугой консистенцией кожи, что характерно для быстрого развития отека под кожей нормального тургора и эластичности.

В период обратного развития признаков острого нефрита можно наблюдать значительное ~~снижение массы крови~~ одновременно с падением видимых отеков (рис. 1).

Остро возникающая гиперволемиа приводит к расширению полостей сердца; размеры его нормализуются после восстановления диуреза и спадения отеков. Сила верхушечного толчка зависит от анасарки (общая водянка), расширения полостей сердца, наличия гидроперикарда. При аускультации нередко обнаруживаются ослабление первого тона, акцент второго тона на аорте, систолический шум на верхушке при относительной недостаточности митрального клапана, в тяжелых случаях — ритм галопа. Изменения ЭКГ разнообразны и определяются выраженностью гемодинамических и электролитных нарушений. Часто наблюдаются низкий вольтаж, удлинение интервала $P-Q$,

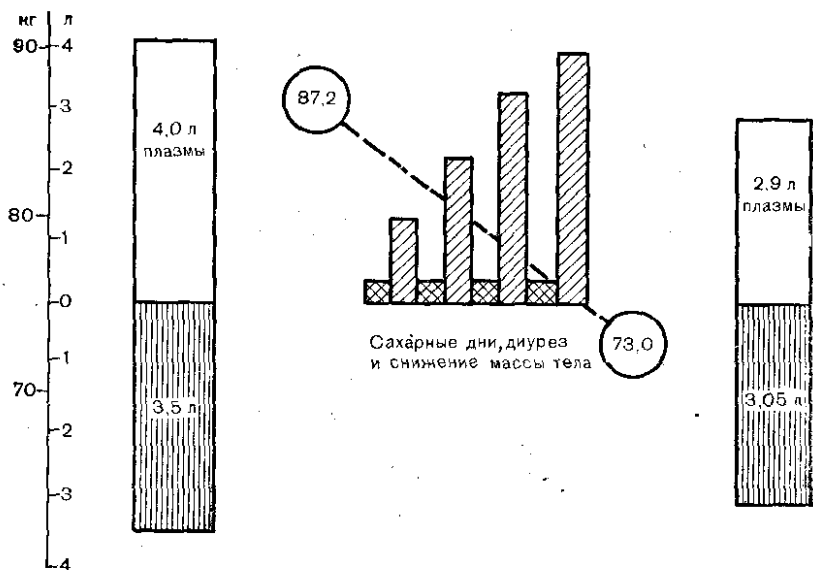


Рис. 1. Уменьшение массы циркулирующей крови (особенно плазмы) одновременно с увеличением диуреза и уменьшением массы тела при остром нефрите в течение 4 сахарных дней (собственное наблюдение).

двухфазность и уплощение зубца *T*, иногда смещение интервала *S—T*. Изредка обнаруживаются острые нарушения кровообращения в периферических артериях, приводящие к очаговому некрозу на конечностях. Длительное и стойкое повышение артериального давления прогностически неблагоприятно. Ведущее значение в патогенезе гипертонии при остром ГН придается задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови и ударного объема сердца. Повышение артериального давления по гиперкинетическому типу с увеличением сердечного выброса сочетается со снижением периферического сопротивления в первые дни заболевания. В дальнейшем по мере снижения артериального давления периферическое сопротивление нормализуется.

Протеинурия отмечается почти у всех больных, за исключением редких случаев анальбуминурического ГН, и может достигать высоких цифр (до 90%). Массивная протеинурия сохраняется обычно не более 1—2 нед, умеренная может длиться несколько месяцев. Протеинурия может быть селективной, с выделением главным образом альбуминов, или неселективной, когда в моче при электрофоретическом исследовании находят и другие сывороточные белки.

Боли в области поясницы разной степени выраженности, чаще симметричные, зависят от набухания почек и растяжения их капсулы, нарушения уродинамики. Дизурические явления возни-

кают редко; они связаны, вероятно, с высокой концентрацией и повышенной кислотностью мочи. Олигурия и даже анурия возможны чаще в первые дни заболевания и продолжаются обычно 2—3 дня. Более продолжительная олигурия наблюдается редко. Для олигурии при остром ГН характерна высокая относительная плотность мочи. Длительная олигурия, особенно у пожилых больных, — плохой прогностический признак, хотя описаны благоприятные исходы при олигурии, продолжавшейся до 8 нед.

Изменения функции почек разнообразны и зависят от тяжести процесса. Почечный кровоток нормален или увеличен, за исключением наиболее тяжелых случаев; азотовыделительная функция обычно не нарушена, но у тяжелобольных могут наблюдаться олигурия и анурия.

Со стороны функции почек при этом могут обнаруживаться существенные сдвиги типа ОПН, в том числе уже такие ранопотенциально летальные, как гиперкалиемия; с началом диуреза они исчезают обычно к 10—14-му дню.

В крови обычно незначительно снижены гемоглобин и гематокрит в соответствии со степенью экспансии объема плазмы, возвращающегося к норме с началом диуреза. При отсутствии отеков гематокрит остается нормальным на протяжении всей болезни. Тяжелая анемия указывает на наличие другого заболевания.

Общая активность сывороточного комплемента снижена у 95% больных при измерении в первые 2 нед; течение острого ГН было одинаково у больных с низким или нормальным комплементом, возвращаясь к норме на 3—4-й неделе, иногда лишь спустя 3 мес (персистирующий низкий комплемент заставляет искать другие причины поражения почек).

Высокая СОЭ не ухудшает прогноза; редко она может оставаться повышенной после исчезновения всех клинических проявлений. С-реактивный белок обычно в норме, а повышение его может указывать на сопутствующую бактериальную инфекцию.

ПРОГНОЗ

Летальность при остром ГН обычно невелика и связана главным образом с осложнениями — кровоизлиянием в мозг, острой сердечной недостаточностью, инфекционными осложнениями и тромбозами. Почечная недостаточность редко приводит к смерти.

В 50% случаев острый ГН переходит в хронический. Условно можно говорить об этом, если в течение года сохраняется гипертония или отеки либо протеинурия выше 1%; однако известны случаи выздоровления спустя 2 года после начала развития этих симптомов.

Трудоспособность больных в зависимости от формы и тяжести ГН восстанавливается в различные сроки, обычно через

2 мес. Необходимо остерегаться физических нагрузок; нежелательно возвращение к профессии, связанной с охлаждением.

Остро возникший аллергический мембранозный нефрит (также с депозитами иммунных комплексов) проходит, если элиминирован антиген: пищевой — аглютеновой диетой, поллинозный — меньшим общением с природой, лекарственный (от солей йода, d-пенициллина, бутадiona и др.) — отменой препарата.

Представляют еще больший интерес ранние деструктивные внутриинфекционные поражения почек типа тубулоинтерстициальной болезни или токсические некронефрозы (ведущие, как всякий распад ткани, к образованию антител). В этих случаях, если больной поправился самостоятельно или его вылечили, через месяцы также восстанавливаются и полностью сохраняются нормальные функции почек.

В заключение приводим случай излечения острого ГН с почти 50-дневной олигоанурией.

У 39-летнего больного острым ГН после респираторной инфекции, с высоким титром АСЛ-0, в течение 20 сут мочи выделялось менее 20 мл (первые сутки даже 6 мл) и еще 27 сут — меньше 400 мл; гиперкальемия доходила до 8,5 ммоль/л. При лечении гемодиализом (5 сеансов) и преднизоном (60 мг) диурез постепенно восстановился. Биопсия на 17-й день болезни выявила ГН, скорее очаговый, без полулуний. Уже на 40-й день при содержании мочевины в крови 16,65 ммоль/л больной переведен на полностью неограниченную диету; быстро восстановилась масса тела, снизившаяся на 9 кг из-за повышенного катаболизма, и мышечная масса. Протеинурия (максимальная 4 г/сут) исчезла к 55-му дню. В период олигурии получал богатую углеводами пищу. 20 г белка в день, по 10 ммоль калия и натрия, внутривенно 50% раствор глюкозы и инсулин и 0,5 л воды в сутки. Полное выздоровление и нормализация показателей наступила через 2 года [Persoff, 1965].

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Синонимы: злокачественный, подострый [Chauffard A., 1911], экстракапиллярный [Volhard F., 1914], бурный [Lohlein M., 1906], crescentic, fulminant — самый редкий тип хронического ГН (до 4%) [Ellis A., 1942]. Заболевание характеризуется наиболее четким клинико-морфологическим синдромом и очень неблагоприятным течением, сохраняющим в то же время все признаки классического брайтова нефрита. Эту форму с развитием уже через 3—4 мес терминального уремического перикардита описал еще А. Chauffard под названием «подострый нефрит», подчеркнув упорство болезни и выраженность «хлоруремического», т. е. в основном отечного, НС.

Начинается быстро прогрессирующий ГН как обычный острый, иногда же без бурных симптомов, прибываясь ко второму типу Эллиса. Типичны сильные, упорные отеки, характера анасарки, резкая холестеринемия (до 33,8 ммоль/л) и гипопротеинемия (до 31,6 г/л), высокая протеинурия (10—30%). М. Я. Кальф-Калиф у всех больных отмечал липидурию, холестеринемию (до 602—15,7 ммоль/л — 18,3 ммоль/л) и гипальбу-

мишемию (до 102,8 ммоль/л). Эти показатели могут привести к ошибочному диагнозу липоидного нефроза, особенно у детей. В то же время имеется выраженная гематурия. Относительная плотность мочи вначале высокая, затем быстро падает, несмотря на резкую олигурию. Азотемия, анемия, развивающиеся уже в первые недели болезни, быстро прогрессируют. Артериальное давление, как правило, очень высокое. Развивается выраженная ретинопатия с отслойкой сетчатки. Гипертрофия сердца не достигает, однако, больших размеров: масса его редко превышает 400 г.

Наиболее типична идиопатическая форма взрослых, вероятно, встречающаяся у большинства больных с молниеносным течением в отсутствие депозитов иммунных комплексов или антигломерулобазальных антител в клубочках, с диффузной пролиферацией эпителиальных клеток в большей части клубочков (свыше 80%) и тотальной или сегментарной облитерацией боуменовых пространств.

Морфологически характерен пролиферативный гломерулит с фибринозно-эпителиальными полулуниями, которые, по данным биопсии, могут развиться уже спустя неделю [Wilson C., 1967]. Одновременно имеется распространенное канальцевое и интерстициальное поражение, обуславливающее значительное падение концентрационной функции [de Wardener H., 1963]. Часто находят фибриноидный некроз клубочков и артериол. По тяжести поражения заболевание сходно с острой анурией [Black D., 1967].

Подострый злокачественный нефрит приводит к прогрессирующей гибели нефронов, деформации архитектоники почки и представляет как бы укороченное течение классического брайтова нефрита с полным набором его симптомов (смешанный нефротически-гипертонический нефрит). Смерть наступает от почечной недостаточности.

Злокачественный нефрит можно заподозрить, если уже на 4—6-й неделе остро начавшегося нефрита снижена относительная плотность мочи, повышены креатинин сыворотки, холестерин и артериальное давление, а общее состояние тяжелое. Больные умирают через 6—18 мес. Более типичные случаи чаще наблюдаются при нефрите I типа Эллиса. В терминальном периоде у 1/3 больных развивается гипертония злокачественного типа.

Сходные клинико-анатомические синдромы наблюдаются при системных заболеваниях: тяжелом течении геморрагического васкулита, СКВ, узелковом периартериите и других некротизирующих васкулитах, затяжном септическом эндокардите, синдроме Гудпасчера (с непостоянными иммунофлюоресцентными находками).

К злокачественному ГН относят и менее бурные случаи с постепенным, малозаметным началом, длительностью до 2 лет [Heplinstall R., 1963]. Фиброз полулуний, тяжелая атрофия ка-

нальцев, диффузный интерстициальный фиброз могут развиваться еще медленнее (2—3 года и более).

В описаниях различных авторов подчеркивается, что при злокачественном ГН могут отсутствовать некоторые признаки, например отеки, гипертония. В последнем случае заболевание легко принять за нефротический ГН. Быстрое и стойкое снижение функции почек, нарастающие изменения глазного дна имеют решающее значение в диагностике.

Прогноз злокачественного ГН остается крайне тяжелым даже у детей, у которых обычно быстрее наступает восстановление поражений.

Приводим наше наблюдение с крайне острым началом и развитием болезни.

Мальчик 14 лет 06.03.50 г. упал, ударившись левым боком. Уже через несколько часов после травмы появились резкие схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул с кровью, периодически — рвота с примесью алой крови, нерезкая пастозность ног. Боли в животе продолжались 1½—2 нед, затем появились геморрагические высыпания на голенях и стопах, предплечьях и лице. В больнице отмечалась обильная геморрагическая сыпь на стопах и голенях, общие отеки, частая рвота. Артериальное давление 150/120 мм рт. ст. В моче 3‰ белка. Переведен в клинику с диагнозом: нефрит сепсис (?).

В клинике состояние тяжелое, бледен, лицо одутловатое, на руках и ногах геморрагическая сыпь, на пальцах стоп и лодыжках геморрагические пузыри величиной с орех. Артериальное давление 140/100 мм рт. ст. В животе скопление свободной жидкости, резкая болезненность под ложечкой. Моча цвета «мясных помоев», белка 2,4‰, эритроциты свежие, местами почти покрывают все поле зрения; относительная плотность мочи по Зимницкому 1,006—1,008. В крови: Нб 58%, эр. 4 740 000, л. 12 600, нейтрофилы: п. 2%, с. 82,5%, лимф. 12,5%, мон. 3%; СОЭ 33 мм/ч. В сыворотке: общий белок 46 г/л, холестерин 170, остаточный азот 107,1 ммоль/л.

Общее состояние progressively ухудшалось, нарастали кожный зуд, рвота, анорексия, носовые кровотечения, сонливость, гипотермия с новыми волнами геморрагических высыпаний.

10.05: Нб 35%, эр. 2 570 000, л. 11 500, э. 1% н.: п. 14%, с. 71%, лимф. 11%, мон. 3%; СОЭ 35 мм/ч. Белка в моче 9,0—6,0—4,8‰, в осадке свежие эритроциты.

20.05: боли в горле, правосторонний тонзиллит, температура 37,5 °С, дыхание шумное, глубокое, сознание спутанное. Остаточный азот 80,0 ммоль/л. Большой впадал в бессознательное состояние при нарастающих явлениях уремии.

25.05 наступила смерть.

Клинический диагноз: хронический нефрит. Капилляротоксикоз. Хронический тонзиллит. На вскрытии обнаружен подострый ГН с выраженным нефротическим компонентом. Умеренная гипертрофия левого желудочка. Уремия. Двусторонняя очаговая геморрагическая пневмония. Мелкоточечные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка и толстого кишечника. Дегенерация миокарда. Очаговое жировое перерождение печени. Микроскопически установлен экстракапиллярный подострый ГН.

Это наблюдение 30-летней давности примечательно в нескольких аспектах. Во-первых, это «травматический нефрит» или «травматический геморрагический васкулит». Далее, у больного отмечен полный комплекс симптомов брайтова нефрита: водянка, нефротическая протеинурия, быстрое снижение функции почек — гипостенурия, уремическая интоксикация, уремическая кома при умеренной гипертрофии левого желудочка. Одно-

временно упорный, полнокровный, с повторными волнами системный васкулит без большой артериальной гипертонии. Упорство течения характерно для послевоенного периода, когда смерть в результате поражения сосудов без инфекции наблюдали и педиатры (М. А. Скворцов). Смерть все же наступила вследствие акцелерации почечного нефритического поражения.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Нефротический тип ГН, липоидный нефроз [Munk E., 1913], нефроз [Hamburger J., 1979], ГН с нефротическим уклоном [Volhard F., Fahr T., 1914], идиопатический НС по существу едва ли заслуживают того внимания, которое продолжают ему уделять — все это брайтов нефрит с многосиндромной симптоматикой в острой, подострой и хронической формах, только растянутый на годы, с особенно закономерными ремиссиями и обострениями и постепенным, реже острым, началом.

В прошлом переоценивали самостоятельность липоидного нефроза и резкую ограниченность ГН. Для первого исключались участие поражения клубочков и исход в сморщенную почку при нередкости полного спонтанного излечения, для второго — подчеркивалась облигатность артериальной гипертонии, гематурии. Если R. Bright ставил вопрос, не представляют ли выделяемые им типы лишь фазы одной болезни, что широко принимают и сейчас, то F. Volhard учил, что «вероятно, различные, а не идентичные яды при одной и той же инфекции вызывают в одном случае дегенеративные, в другом воспалительные изменения». Кроме того, считалось, что достаточно хотя бы один раз при липоидном нефрозе обнаружить систолическое артериальное давление выше 130 мм рт. ст., чтобы отнести заболевание в группу ГН.

Концепция иммунного воспаления учит не отличать дистрофию почек от нефрита; при НС и амилоидозе в почке одинаково происходят иммунологические реакции, дающие начало выходу с мочой фактора, реализующего положительный волчаночный тест. Амилоидоз, считавшийся (и продолжающий считаться в учебниках) показательным для дистрофий, реализуется только при сенсбилизации больного, анергические состояния, как алиментарная дистрофия, лишают организм возможности выработки и отложения амилоида. Подробно это изложено в разделе «Нефротический синдром».

Смешанный хронический ГН по терминологии старых авторов хронический паренхиматозный нефрит, псевдонефроз (C. Schlayer), нефрозо-нефрит — соответствует характеристике классического Брайтова отечно-гипертонического нефрита, сближаясь со злокачественным ГН. Этот вариант реже выделяется и последние годы и вследствие выраженности НС называется обычно нефротическим. Выражены основные признаки НС: холестеринемия и липидурия. Однако уже клинически, а тем бо-

лее после биопсии очевиден компонент пролиферативного гломерулита. Течение более быстрое, чем при нефротическом нефрите (3—5 лет). Положительный эффект стероидов и иммунодепрессантов наблюдается редко.

ЛАТЕНТНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Своеобразно латентное развитие хронического ГН, незнание больных и невыявляемое врачами вплоть до последних недель терминальной уремии, при отсутствии гипертонии с мозговыми и сердечными кризами, отеков, большой гематурии. На вскрытии обнаруживают несомненную вторичную нефритическую сморщенную почку. Эти лица годами сохраняют работоспособность и не считают себя больными, избегают ятрогенных влияний, сознания своей неполноценности и, возможно, всем этим несколько отодвигают терминальную катастрофу. Более расширенный пищевой рацион таким больным давно рекомендовали А. Vrault (1902) и другие клиницисты. Болезнь выявляется в той или иной стадии при диспансеризации или случайном осмотре, как изолированная протеинурия или гематурия. Иногда лишь при биопсии почек устанавливается правильный диагноз нефрита, ведущий к некоторым рациональным, а иногда и чрезмерно строгим ограничениям режима. К скрытому варианту хронического нефрита можно отнести многие случаи «детского», а также «подросткового» нефрита нередко диагностируемого как малокровие.

Нефротический хронический ГН так же вначале нередко протекает латентно. Отеки и другие очевидные признаки болезни почек выявляются позже, иногда спустя много месяцев. В половине случаев отекам предшествует массивная протеинурия от 2 мес до 4 лет [Wilson С., 1967]. При диспансерном обследовании удается выявить раннюю доотечную стадию нефротического ГН не только по наличию протеинурии, но и по тенденции к гиперхолестеринемии, гипопротейнемии, повышенной СОЭ.

Большая доля латентных случаев приходится на вторичный скрытый период болезни, полные или частичные ремиссии, когда делом первостепенной важности является установление степени активности процесса для прогноза прогрессирования болезни или наличия действительно остаточных явлений. Уже R. Bright так охарактеризовал латентность после острой атаки: «...В моче полностью прекращается выделение красных частиц, и в зависимости от степени значения, которое придавалось проявлениям болезни, на них обращают все меньше внимания или полностью забывают их» [цит. по de Wardener Н., 1963]. Во вторичном скрытом периоде, который может продолжаться 20 лет и более [Spoke А., 1937], при обычном анализе мочи нередко выявляются весьма скудные, трудные для толкования отклонения от нормы.

В схеме Addis наряду с $\frac{1}{5}$ больных, проходящих нефротическую («дегенеративную») фазу, большая часть (остальные $\frac{4}{5}$)

не минует латентной стадии. Латентная («silent») фаза «гипокомплементемического» нефрита у детей после острого начала, помимо гистологических данных биопсии, может быть выявлена на основании только стойкого снижения β_2 -глобулина — белка, близкого комплементу [Northway D., 1969].

По обширным статистикам [Murphy F., Peters B., 1942], в $1/3$ случаев острый постстрептококковый нефрит в ближайшие 2—10 лет переходит в латентную фазу. Смерть наступает в среднем через 15 лет от начала и позже при картине терминального нефрита. Течение хронического латентного ГН от 10 до 20 лет описывают и другие авторы [Jennings R., Earle D., 1968]. Мы наблюдали случаи хронического ГН длительностью 25—31 год [Ефимов Н. А., 1948].

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический ГН гипертонического типа, васкулярный ГН [Volhard F., 1931], медленно прогрессирующий [Wilson C., 1967], уремигенный [Castaigne J., 1903] вначале протекает, как правило, латентно, без жалоб, отеков и гематурии. Преобладает гипертонический синдром как таковой, а не почечный (что отмечал и F. Volhard), функция почек не нарушена.

Характеризуется длительным течением — до 20—30 лет (как при медленно прогрессирующей гипертонической болезни), хорошо или удовлетворительно переносимой артериальной гипертензией с небольшой протеинурией и цилиндрурией, которые при гипертонической болезни медленного течения могут и не развиться.

Повышение артериального давления первое время может носить интермиттирующий характер. Вскоре гипертония становится постоянной, давление несколько повышается в вечерние часы. Передко даже при систолическом давлении выше 200 мм рт. ст. большие, особенно молодого возраста, полностью сохраняют работоспособность. В виде исключения смерть наступает еще в период достаточной функции почек от кровоизлияния в мозг у сравнительно молодых субъектов. Тяжелое поражение венечных сосудов сердца с инфарктом миокарда, как уже давно отмечалось, также менее типично для гипертонического нефрита в отличие от гипертонической болезни. В компенсированной стадии болезнь иногда обнаруживается при диспансеризации, направлении на санаторно-курортное лечение и т. д.

Артериальное давление резко повышается при развитии почечной недостаточности, когда болезнь часто впервые проявляется клинически полиурией, никтурией, нарушением зрения в связи с ретинитом или уремическими явлениями, стоматитом, кровотечениями, перикардитом и др. или (еще до полного развития уремии) признаками сердечной недостаточности. На перемену левого сердца указывают приподнимающий верхушечный толчок, расширение тупости сердца влево, хлопающий второй

тон над аортой, ритм галопа, кровохарканье, застойный бронхит, сердечная астма и др. Увеличивается протеинурия, снижается функция почек, падает относительная плотность мочи (до 1,012—1,010). При резкой гипертонии возможна макрогематурия. Развиваются одышка, отеки лодыжек, слабость, упорная головная боль, тошнота, рвота, жажда. Снижением артериального давления можно задержать развитие болезни.

Морфологические изменения почек сходны с изменениями при гипертонической болезни: медленно прогрессирующее выключение клубочков; оставшиеся клубочки гипертрофированы, как при экспериментальной гипертонии; в терминальной стадии фибриноидный некроз артериол, как при злокачественной гипертонии, иногда «полулуния».

Гипертонический ГН при латентном начале и течении, отсутствии в анамнезе острого нефрита, а также токсемии беременных, пиелонефрита распознается по многолетнему течению, близкому доброкачественной гипертонической болезни, однако с ранним (уже при первых анализах) значительным мочевым синдромом.

В терминальном или претерминальном периоде болезнь приобретает черты злокачественной гипертонии, когда труднее распознать длинный нефритический путь развития болезни. Наступление ХПН характеризуется утомляемостью, снижением относительной плотности мочи и КФ, повышением содержания в крови креатинина (наиболее достоверно), мочевой кислоты, мочевины, неорганического фосфора, других (обычно неопределяемых) кислот, фенолов. Содержание мочевой кислоты крови увеличено при всех формах артериальной гипертонии. Мочевина может повыситься у нефрологического больного, как и у любого здорового человека, при обезвоживании, распаде тканей и собственного белка — при поносе, рвоте, углеводно-жировом голодании.

Артериальная гипертония становится более постоянной и резистентной к лекарственной терапии с нарастанием почечной недостаточности. При КФ ниже 10 мл/мин у 80% больных гипертония становится стабильной, у 1/4 из них злокачественного, акцелерированного характера [Wilkinson R. et al., 1970]. Указывают даже, что среди больных с ХПН и нормальным или сниженным артериальным давлением преобладают больные особой формой интерстициального нефрита или обструктивной нефропатией с преобладающим поражением канальцев и (или) тубулоинтерстициальным поражением и тенденцией к утечке натрия, что наблюдается также при фенацетиновой нефропатии, нефронофтизе и поликистозе. Сердечный индекс повышен при ХПН, также и при нормальном артериальном давлении, уже в зависимости от уремической анемии. Высокое артериальное давление связано скорее с повышенным периферическим сопротивлением. Вероятно, проходит ранний цикл повышения всего обменоспособного натрия, внеклеточного объема жидкости и общей

ноды организма, что в отсутствие видимых отеков, за которым следуют вазоконстрикция, гиперфузии органов при нормальном сердечном выбросе.

ПРЕТЕРМИНАЛЬНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Особый интерес представляет условно выделяемый претерминальный нефрит, период толерантности или компенсации, известный старым клиницистам, когда больной может оставаться работоспособным, предъявляя только малохарактерные жалобы на слабость, утомляемость, снижение аппетита или считая себя совершенно здоровым — «амбулаторная азотемия» [Java, 1903]. Как подчеркивал А. К. Педенко (1903), «особенно легко скрывается ограничение функции почек при наступлении так называемой *vita minima* (уменьшение питания и упадок других жизненных функций)». Такое скрытое течение чаще наблюдается при чисто почечной недостаточности без сердечной декомпенсации, гипертонических кризов или сопутствующей инфекции — *uremie lente*, по терминологии французских авторов.

В конце этого длительного периода внезапно или постепенно развивается острый финал хронической уремии — «большая уремия». Особенно трагично, когда под влиянием острой инфекции, психической травмы или физической перегрузки, оказывающихся чрезмерным раздражителем для нервной системы больного, ему «кажется, что он только что заболел; в действительности же он уже начал погибать; начало болезни с острой инфекции часто и есть начало расстройств компенсации» [Кабанов Н. А., 1903]. В этом внезапно наступающем ухудшении болезни большое значение в последнее время придают острому нарушению почечного кровообращения типа шока (на почве инфекции, рвоты и т. д.) с присоединением к хроническому нефриту острой аноксической или шоковой почки с соответствующими морфологическими проявлениями [Тареев Е. М., 1958].

В настоящее время этот претерминальный нефрит (*status subaetemicus*) вызывает особенно большой интерес вследствие ряда обстоятельств. Во-первых, это состояние с колебаниями креатининемии от 0,176 до 0,528 ммоль/л, с корригированным осмотическим состоянием представляет собой годами «нормальное» состояние при хроническом диализе, сохраняющем больному работоспособность и относительное ощущение здоровья. Во-вторых, подчеркивается значение щадящего режима, необходимости избегать инфекций, приема лекарств, кроме как по жизненным показаниям, поскольку и витамины при парентеральном назначении, и антибиотики (пенициллин, стрептомицин), так же как рабочая перегрузка и психическая травма, могут вызвать катастрофическое падение уровня почечного кровотока. В-третьих, выявляется роль остатка почки, выделяющей даже совсем мало мочи, но сохраняющей при этом способность выделять «средние молекулы» с относительной молекулярной

массой от 500 до 2000, а при анализе методом изотохофореза определяются пептиды разного структурного состава. Эти компоненты, накапливаясь в жидких средах организма, по-видимому, и являются ближайшей причиной наиболее тяжелого уремического отравления — уремической полиневропатии. И благодаря другим сохраняющимся функциям почти не сецернирующая мочи почка способна поддерживать жизненные силы больного, как эндокринная почка Селье, выделяя в кровь эритропоэтин, контролируя ренин-ангиотензинную систему, предотвращая ту резкую слабость, которую испытывает после нефрэктомии больной.

Таким образом, обычный гемодиализ не заменяет даже КФ, хотя, используя в качестве фильтра брюшину при перитонеальном диализе или сочетании гемодиализа с гемоперфузией, удается достаточно удалять средние молекулы. Удаление собственной почки из-за трудно корригируемой артериальной гипертонии не должно производиться при современной гипотензивной терапии.

ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Терминальный ГН — конечная стадия ГН любого типа, хроническая уремия [Тареев Е. М., 1958; Lansing A. M. et al., 1963]. Интересно напомнить, что уже в начале XX столетия, когда широко изучалось самоотравление организма, энтерогенное и иное, в отношении уремии (токсемии при нефрите и при анурии) указывались два аспекта концепции: а) накопление в крови токсических веществ, не выделенных почками, но неопределимой пока природы; б) наличие внутренней секреции почек, ряд нарушений которой является причиной уремии [Abrams A., 1910].

Терминальный нефрит в настоящее время особенно заслуживает выделения в связи с возможностью включения именно в этот период активной заместительной терапии — внепочечного очищения или пересадки почек. Терминальный нефрит является финалом любой формы хронического ГН, при злокачественном нефрите сливается со всем относительно коротким прогрессивным течением болезни.

При медленно развивающейся и далеко зашедшей терминальной стадии морфологически имеется сморщенная почка — вторичная нефритическая, с малохарактерными изменениями, нередко трудноотличимая от первичной сморщенной при злокачественной гипертонической болезни или от пиелонефритической сморщенной почки. В этой фазе иммунологическая реактивность больных обычно оказывается пониженной по сравнению с более активными периодами хронического нефрита.

Артериальная гипертония, нередко нарастающая или развивающаяся впервые при переходе заболевания в фазу большой почечной недостаточности, может быть близка злокачественной. Такая злокачественная гипертония с диастолическим давлением

выше 130 мм рт. ст. развивается у 5% больных. Она несколько менее опасна, чем злокачественная гипертоническая болезнь и поддается лечению гипотензивными средствами, но следует помнить, что при этом ухудшается функция почек.

Зрение падает чаще при уже развитой азотемии. При злокачественной гипертонической болезни, наоборот, зрение ухудшается несколько раньше, чем наступает тяжелая почечная недостаточность.

Жалобы больных обусловлены уремической интоксикацией, поражением сердечно-сосудистой системы. Общие отеки сохраняются редко. В этот период лицо может быть одутловатым. Со стороны мочи характерны полиурия, изостенурия, низкое содержание белка, в осадке «широкие» цилиндры, происходящие из чрезмерно расширенных канальцев сохранившихся гипертрофированных нефронов.

Терминальный ГН, в том числе протекавший до того латентно, распознать нетрудно, если помнить о возможности развития конечной стадии ГН. Важно учитывать возможность хотя бы частичной обратимости почечной недостаточности и ухудшения состояния больных за счет каких-либо привходящих факторов — злокачественной гипертонии как таковой с ее влиянием на сосуды и трофику органов, водно-солевых перегрузок, интеркуррентных инфекций, иммунологических стрессов, травмы и т. д.

В ряде случаев терминальный ГН начинается остро, без предвестников, приступом уремической подагры или уремическим перикардитом, что без дальнейших раздумий может служить показанием к переводу больного на лечение диализом или трансплантации. Тем не менее далеко не всегда ситуация правильно распознается или врачи склонны применять еще консервативное лечение — испытывать действие леспенефрила и т. п. Случай уремии с коротким предсмертным течением многочисленны. Приводим пример.

Студент 21 года летом купался в море, осенью сдавал экзамены и до 10 декабря занимался с полной нагрузкой, не считая себя больным. Примерно 10 декабря распух большой палец правой ноги (перед этим носил тесную обувь). После ультрафиолетового облучения все неприятные явления прошли. Оставались слабость, носовые кровотечения. Моча: относительная плотность 1006, белок — 1,6%. Кровь: эр. 1 940 000, остаточный азот 188,4 ммоль/л, СОЭ 72 мм/ч. Артериальное давление 175/100—150/85 мм рт. ст. Некротическая ангина. Шумное дыхание, судороги, шум трения перикарда. 26 декабря потерял сознание и в 14 ч наступила смерть (клиническое течение болезни 16 дней). Диагноз: хронический нефрит с исходом в сморщивание. Уремический перикардит подтвержден на вскрытии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Широкое применение пункционной биопсии почек позволило изучить особенности клиники и течения морфологических форм ГН. Это дало основание ряду зарубежных нефрологов положить

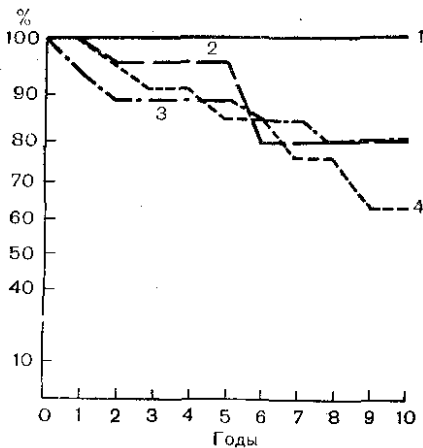


Рис. 2. Десятилетняя выживаемость при отдельных морфологических формах ГН.

1 — мезангиомембранозный ГН; 2 — мембранозный; 3 — мезангиопролиферативный; 4 — мезангиокапиллярный + лобулярный.

морфологический принцип в основу классификации ГН. Не разделяя в целом такого подхода, кратко остановимся на особенностях течения отдельных морфологических форм.

Одной из наиболее четко установленных морфологических форм, критерии выделения которой одинаковы во всех морфологических классификациях, является мембранозный ГН. Частота его, по сводным данным, обобщенным J. Cameron в 1979 г., составляет 9%, по нашим наблюдениям (370 больных хроническим ГН, которым была произведена биопсия почки), 10,3% случаев. Мембранозный ГН обычно не связан с острым постстрептококковым ГН (в наших наблюдениях ни у одного из 38 больных не отмечалось острого постстрептококкового ГН ни в начале заболевания, ни в отдаленном анамнезе); чаще других морфологических форм связан с НВ₂-антигеном; может развиваться при опухолях (паранеопластический ГН); клинически чаще всего протекает как нефротический ГН (у 31 из 38 наблюдавшихся нами больных) или изолированная протеинурия. Гипертония, гематурия редки. Течение мембранозного ГН относительно благоприятное; в наших наблюдениях у большинства больных течение было персистирующим, в 1/4 случаев (у 9 больных) наступила ремиссия. Прогрессирование нефрита с развитием терминальной почечной недостаточности отмечено лишь у 2 больных. 10-летняя выживаемость (вычисленная по методу Катлара — Эдерера, позволяющему выразить в кумулятивном показателе сведения о больных с различными сроками наблюдения) составила 81% (рис. 2).

Среди мезангиальных форм (см. классификацию В. В. Серова) наиболее благоприятно течение мембранозного ГН, развивающегося в половине случаев после острого постстрептококкового ГН, протекающего чаще как латентный нефрит. Из 48 больных у 28 наступило улучшение, у 15

из них — полная ремиссия; 10-летняя выживаемость составила 100%.

Самым частым морфологическим типом является мезангиопротролиферативный ГН (у 160 из 370 наблюдавшихся нами больных), клинически в 70% случаев протекавший как латентный нефрит. Прогноз несколько хуже, чем при мезангиомембранозном ГН; 10-летняя выживаемость составила 81%.

Как отдельную форму мезангиопротролиферативного ГН выделяют ГН с IgA-депозитами в мезангиальных клетках клубочка: IgA-нефрит, болезнь Берже [Berger J., 1969], идиопатический гематурический нефрит. Заболевание развивается в молодом возрасте, преимущественно у мужчин, проявляется рецидивирующей микро- и макрогематурией. Рецидивы нередко возникают на фоне лихорадочных респираторных заболеваний (в первые дни или даже часы появления лихорадки). Протеинурия невысока, высокоселективна, нередко обнаруживается лишь в период рецидива. Артериальное давление у большинства больных нормальное, реже умеренно повышено, течение благоприятное. Помимо отложения IgA в мезангиуме почечных клубочков, обнаруживают IgA в коже и повышение уровня сывороточного IgA.

В наших наблюдениях IgA-нефрит выявлен у 13 больных (5 женщин и 8 мужчин) в возрасте до 40 лет. Заболевание проявлялось постоянной эритроцитурией; у 9 больных отмечались повторные рецидивы макрогематурии, сопровождавшиеся неинтенсивными тупыми болями в пояснице. У 2 больных была значительная протеинурия; ни в одном случае не обнаружено признаков почечной недостаточности и стойкого повышения артериального давления. У всех больных были распространенные отложения IgA в мезангиуме; в 7 из 11 случаев отмечено значительное повышение уровня IgA сыворотки крови (от 3,8 до 7 г/л при норме до 2 г/л).

Остановимся еще на двух морфологических формах, которым уделяется большое внимание в литературе — мезангиокапиллярном ГН и фокальном сегментарном гломерулосклерозе.

Мезангиокапиллярный (мембранопротролиферативный) ГН с частой гипокплементемией выделяется во всех классификациях и иногда делится на две подгруппы — с интримембранозными плотными депозитами и с субэндотелиальными депозитами. Клиническая картина разнообразна; нередко НС (у 8 из 24 наблюдавшихся нами больных), гипертония (у 11 больных). Прогноз хуже, чем при других мезангиальных формах ГН. В наших наблюдениях 10-летняя выживаемость составила 78%; при объединении мезангиокапиллярного ГН с лобулярным (что обычно приводится в литературе) выживаемость снизилась до 68%. По сводным данным J. Cameron (1979), 10-летняя выживаемость в подгруппе с субэндотелиальными депозитами составила 64%, с интримембранными — 57%.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (гломерулоглиноз) особенно тяжел в прогностическом отношении. Характеризуется ранним развитием НС и неуклонным прогрессированием.

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз — редкий вариант хронического ГН с прогрессирующим течением и рефрактерностью к проводимой терапии. Клинически обычно проявляется **НС** с выраженной гиперлипидемией и неселективной протеинурией.

В наших наблюдениях среди 320 больных ГН фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз выявлен у 4 мужчин в возрасте от 16 до 37 лет. У всех больных ГН начался остро, после охлаждения или ангины, и протекал сначала как острый нефрит с умеренной артериальной гипертонией. В дальнейшем течении доминировал выраженный **НС**, который и определял тяжесть состояния: отеки достигали степени анасарки, у всех был асцит, у 1 больного — гидроторакс. Содержание альбуминов составляло 116—145 ммоль/л, холестерина — превышало 12,9 ммоль/л, триглицеридов — превышало 375 мг% (максимум 25,1 ммоль/л). У 3 из 4 больных было повышено содержание IgM, гипокомплементемия отсутствовала. Отмечались признаки активации свертывающей и кинин-калликреиновой систем, что, очевидно, обуславливало упорство отечного синдрома [Полянцева Л. Р., 1980].

Несмотря на тяжесть течения, функция почек в течение первого года болезни оставалась нормальной, затем у 2 больных наметилось ее снижение, прогрессирующее до степени развернутой ХПН.

Больной Л., 16 лет, заболел остро, после переохлаждения, в декабре 1975 г. При поступлении в клинику (февраль 1976 г.) — анасарка, гидроторакс, асцит, суточная протеинурия до 20 г, общий белок сыворотки 40—38 ммоль/л, альбумины 203—159 ммоль/л, α_2 -глобулин — 16 г/л (42 отн. %), холестерин более 18,2 ммоль/л, триглицериды 25,1 ммоль/л. При биопсии почки обнаружен фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, подтвержденный электронно-микроскопически. Лечение преднизолоном, азатиоприном, гепарином было неэффективно, **НС** сохранялся. К маю 1977 г. снизились показатели почечных функций: креатинин крови 0,265 ммоль/л, КФ — 14,3 мл/мин. В августе 1977 г. начато лечение гемодиализом, осложнившееся неоднократным инфицированием артериовенозного шунта, сывороточным гепатитом с последующим развитием цирроза печени. Было проведено 173 сеанса гемодиализа. В августе 1979 г. наступила смерть вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Классификация гломерулонефритов по нозологическому принципу. Нозологический принцип преподавания болезней, предложенный И. В. Давыдовским, долгие годы возглавлявшим академическую теорию патологической анатомии и одновременно прозекторскую службу, в 1932 г. утвержденный как обязательный Комитетом по Высшей школе, пришел на смену органо-патологическому принципу G. Morgagni.

В нозологическом принципе прежде всего важно правильное выделение каждой реальной болезни — нозологической формы, часто выходящей за границы одного органа, и особенно выявление, знание наряду с клинико-морфопатогенетической ее основой также этиологического с клинико-морфопатогенетической ее ос-

новой также этиологического и эпидемиологического факторов, связи болезни со средой, т. е. предпосылки к решению основных задач медицинской науки — «проблемы больного и среды, целенаправленного изменения, оздоровления среды» по З. П. Соловьеву, сближение клиники с социальной гигиеной.

Нефрология как раздел внутренней медицины должна изучать, включать длинный ряд болезней, которые проявляются разнообразным поражением почек и находят законное место в других специальностях. Например, ревматоидный артрит со столь частым амилоидозом и смертью от уремии, так же как СКВ с быстро ставшим «классическим» аутоиммунным люпус-нефритом — в ревматологии; ХАГ с нередким его компонентом — «печеночным нефритом» — в гастроэнтерологии (гепатологии). Хотя с меньшим правом можно назвать и кардиологию (например, затяжной септический эндокардит с его разнообразными почечными маркерами: диффузный ГН, амилоидоз, гнездовый эмболический ГН, в последнее время редкий), онкологию (мембранозный ГН и амилоидоз при злокачественных опухолях почек, бронхов и т. д.), генетические болезни (семейная средиземноморская лихорадка с ее крупным маркером — амилоидозом типа вторичного), инфекционную и лекарственную патологию и т. д.

В отличие от прежних, считавшихся классическими, установок отдельным нозологическим формам невозможно приписывать единство патогенеза и даже единство этиологии. На примере течения острого постстрептококкового ГН и перехода его в хроническую стадию мы убеждаемся, что высокое артериальное давление не является постоянным отличительным признаком. Наоборот, при кажущемся выздоровлении в конце острой фазы характерен переход в субклиническое, или латентное, течение с нормализацией артериального давления. Высокое давление в острой фазе носит характер гипертонии выброса (гипертензии), а в поздний терминальный или претерминальный период — гипертонии сопротивления.

Одна нозологическая форма может иметь неинфекционные и инфекционные варианты, устанавливаемые недавно не столь сложными клиническими методами исследования. Таков ревматоидный артрит (син.: деформирующий артрит и многие другие). Eichhorst близко к истине (но не исчерпывающе) в 1900 г. определял причины деформирующего артрита: «Простуда, травма, иногда инфекция».

Институт ревматизма среди основных принципов профилактики обострений и рецидивов ревматоидного артрита рекомендует санацию очагов инфекции, а также проведение сезонной бициллиновой профилактики, рассматривая это заболевание как отдельную нозологическую форму, обусловленную, по-видимому, различными этиологическими факторами, но единым иммунопатологическим механизмом [Насонова В. А., Иевлева Л. В., 1980].

Отнесение ревматоидного артрита к аутоиммунным заболеваниям не так уж определенно разделяется специалистами. Большинство авторов считают, что ревматоидный фактор не играет никакой этиологической роли, а появляется лишь в результате реакции организма на болезнь, т. е. является последствием заболевания [Астапенко М. Г., Пихлак Э. Г.].

Равным образом СКВ, столь часто протекающая с волчаночным нефритом, имеет также существенные варианты: аутоиммунный, считающийся основным, и неиммунный, иммунодефицитный (генетический). Аутентичная СКВ (и ДКВ) наблюдалась в ряде поколений у больных с дефектом иммунной системы, например отсутствием Т- или В-лимфоцитарного ростка и костномозгового или лимфоузлового плазмоцитоза, агаммаглобулинемией, дефектом фракции С₂-компонента системы комплемента [Osterland C., 1975]. Наиболее тяжелые в прогностическом отношении больные чаще принадлежат к этой группе. На одном из первых мест стоит пенициллиновая СКВ, прекращающаяся у ряда больных при своевременном распознавании частной причины и при отмене антигенного раздражителя.

Таким образом, глобальная характеристика СКВ как аутоиммунного заболевания не отвечает строгому анализу фактов.

Допустимо, нам кажется, ставить вопрос и в другой плоскости: стремится ли природа, проявляется ли ее целесообразность в том, чтобы различными, в том числе запасными или альтернативными путями обеспечить развитие болезни, или, скорее, все эти реакции осуществляют задачу защиты организма, хотя мы и недостаточно вооружены, чтобы всегда увидеть начальный повреждающий фактор. Накопление антител с возрастом, общность образования антител (аутоантител) при заболеваниях самых различных органов и характер поражения, находящий клиническое выражение в постинфарктном и других кардиодеструктивных синдромах [Тареев Е. М., 1965], положение P. Gottlieb (1965), что всякое серьезное поражение органа с неизбежной деструкцией тканей неизменно вызывает в организме отклики иммунного — аутоиммунного заболевания и т. д., не противоречат этой широкой концепции. В этом же аспекте можно понять, что на долю женщин детородного возраста выпадают гораздо более активные реакции, в чем примитивно усматривали несовершенство женского организма по сравнению с мужским. L. Thomas (1971) идет еще дальше в биологическом понимании всякого воспалительного ответа, этих сложных и мощных механизмов, назначенных «свершать что-то большее, чем залечивать порезы и ожоги и выпроваживать микробов... Они представляют, очевидно, большую силу природы сохранять вид, оберегать его против всевозможной чужеродности».

Равным образом рекомендация считать амилоидную гломерулопатию неиммунным заболеванием не может быть отнесена к вторичному амилоидозу в целом, который, наоборот, в определенных фазах и при исследовании характерных субстратов

другими методами дает более убедительные положительные заключения. Дистрофическое анергическое состояние организма, исходное или возникшее по ходу прогрессирования основной болезни, например туберкулеза легких, как это давно отмечено и в эпидемиологическом масштабе, не позволяет возникнуть, гср. задерживает течение амилоидного процесса.

Нозологический принцип классификации болезней, не связанный в отношении любой отдельной нозологической формы отнесением ее к более крупным группировкам, даже таким, как инфекционные или неинфекционные, аутоиммунные или неиммунные заболевания и т. д., отвечает любой потребности в классификации болезни для практических вопросов регистрации, диагностики, лечения и профилактики. В то же время сознание неполноценности современной преимущественно морфопатогенетической классификации ГН побуждает, очевидно, и одного из ведущих представителей современной нефрологии с трансплантологией и общей терапевтической клиники J. Hamburger говорить о глубококом нозологическом кризисе, не позволяющем одновременно охватить причину, клинические и анатомические факторы, патогенез болезни. Нозологический анализ факторов, по мнению этого автора, имеет научное значение только со ссылкой на определенную программу — преимущественно морфологическую, клиническую, этиологическую, иммунологическую либо только как основание для прогноза или выбора лечения.

Для укрепления нозологического принципа классификации нефрита мы далее излагаем нозологические формы, представляющие большой интерес, с их характерными особенностями, нередко выходящими и по поражению самих почек за рамки собственно ГН, что и соответствует нозологическому принципу. В этом разделе мы ограничимся немногими примерами: лекарственный ГН, вакцинный, сывороточный, химический ГН, атопический ГН, паратуберкулезный (неспецифический, амикробный) ГН, вирусный НВ₂-положительный ГН, малярийный нефрит, травматический ГН.

По такому же принципу (минуя другие) могли бы быть представлены в дальнейшем все нозологические формы поражения почек как разбираемые в данной книге, так и оставшиеся вне «Клинической нефрологии».

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Давно известно поражение почек при основной болезни в результате примененного лекарства — «болезнь в содружестве с врачом».

J. Morgagni так описал развитие острого диффузного нефрита у больного чесоткой: «Больной лечил себя мазью неизвестного состава, вскоре после этого прекратилось выделение мочи, появилась рвота и боли в поясничной области слева. Позже, однако больной выделил мочу в скудном количестве, на-

поминную насыщенную щелок. Одновременно все тело отекает, развивается затрудненное и усиленное дыхание и на 21-й день от начала прекращения выделения мочи наступила смерть. На вскрытии мочевого пузыря оказался здоровым, а также почки, кроме некоторого увеличения их. В брюшной полости застойная жидкость с запахом мочи, однако в остальном — подобная прозрачной воде» (цит. по F. Rayer).

В настоящее время лекарственные поражения почек, лекарственные системные заболевания, в том числе «ревматического» круга, развернутые сосудисто-лихорадочно-многоорганные и т. д. настолько часты, имеют такое большое познавательное и диагностико-лечебно-профилактическое значение, что как бы много ни говорили или писали о лекарственной патологии, при существующей весьма консервативной позиции теоретиков-фармакологов, патофизиологов, патологов, также терапевтов различных дробных специальностей, все равно этого будет недостаточно.

Как уже отмечалось [Тареев Е. М., 1965], ряд лет мы обращали внимание на случаи «пенициллиновой» и других подобных «анафилактических» смертей у больных СКВ, когда патологоанатому трудно прийти к заключению об истинной причине и механизме смерти. «Пенициллиновая» смерть, с которой, к сожалению, знакомится на личном опыте все большее число врачей, подводит к пониманию этой терминальной катастрофы и у больных, страдающих некоторыми другими заболеваниями.

А. Harvey и соавт. (1954) в 5 случаях молниеносной СКВ отметили «химическую» (по формулировке авторов) смерть, характеризовавшуюся поразительно небольшими анатомическими изменениями в органах. С. Ripe и S. Nickel (1956) также среди причин смерти больных СКВ выделяют анафилактическую (как бы беспричинную) смерть при поражении многих органов с характерным острым отеком гортани, тяжелым удушьем, артериальной гипотонией, судорогами — обычно во время обострений при лечении сульфаниламидами, парааминобензойной кислотой, препаратами золота и стрептококковой вакциной.

Обоснованно выделять и вторичные, последовательные звенья патогенеза лекарственных синдромов, из которых здесь уместно назвать менее известное аноксическое необратимое поражение головного мозга в результате анафилактического шока (подобно последствию гипогликемической комы), длительное снижение психической деятельности; особенно учитывая, что, например, при шоке от пенициллина в 90% случаев больные переживают острую фазу [Cohen A. S., 1963].

Лекарства, например те же антибиотики, могут оказать отрицательное действие, ошутимое в эпидемиологическом масштабе для патологии почек; стремление в ряде ситуаций стерилизовать кишечник (при уремии, перед большими абдоминальными операциями) оборачивается неблагоприятными вспышками «оппортунистических» инфекций и препятствует кишечнo-бактериальному ресинтезу аминокислот, оказываясь таким образом биоло-

тически неграмотным в отличие от коррекции кишечной флоры болгарской палочкой Мечникова.

Показательно суждение отдельных крупных специалистов-урологов о возможных причинах учащения такой распространенной болезни человека как пиелонефрит; его даже считают возможным ставить на второе место после катара дыхательных путей и квалифицировать наиболее частую форму всех почечных заболеваний. Возникает даже тенденция объяснять отмечаемое за последнее десятилетие учащение этого заболевания не столько улучшением диагностики, сколько возросшей вирулентностью микроорганизмов в результате приобретенной ими устойчивости к применяемым лекарственным препаратам — особенно к антибиотикам.

Пенициллин, вначале безобидный, малотоксичный препарат, тем не менее применяемый в отсутствие показаний, определенно вредит больным — положение, с которым не хотят мириться фармакологи. Так, пенициллин, назначаемый в течение 4 лет больной саркоидозом, ошибочно диагностированным на основании суставного синдрома и узловой эритемы как ревматизм, привел из-за высокой лихорадки и слабости к переводу на инвалидность II группы. С прекращением антибиотикотерапии исчезла и лихорадка, больная возвратилась к труду. Одновременно этот пример показывает определенный вред далеко не безразличного ошибочного диагноза ревматизма (столь частого в начале самой различной патологии), что противоречит тезису ведущих отечественных ревматологов о безвредности гипердиагноза ревматизма.

Следует подчеркивать разнообразие лекарственных реакций, которую как бы нелогичность патогенеза, приравнивая их к другим параспецифическим реакциям, ранее других ставшим известными при туберкулезе (паратуберкулезные синдромы), а затем при опухолях (чрезвычайно разнообразные паранеопластические синдромы); такова и парамедикаментозная патология. Примеры ее очень яркие и неисчислимы. Сосудистые реакции типа периферического узелкового периартериита с некрозами пальцев обычны и для лекарственной патологии, например одновременный некроз концевых фаланг всех 20 пальцев у подростка от приема пенициллина, с длительной ремиссией, или единственный криз в жизни, без других последствий, подобно тому как акронекроз может быть первым проявлением гипернефроидного рака.

Издавна в числе лекарств «высокого риска» фигурировали ртуть, йодистые соединения, хинин, чрезвычайно широко применявшиеся вследствие гипердиагностики сифилиса и малярии, а также препарата золота (при лечении туберкулеза и ревматоидного артрита), вызывая НС или липоидный нефроз. По данным современных авторов в результате приема препаратов золота («прототип мембранозного ГН») может возникнуть тяжелое гестаторенальное поражение.

R. Tzank (1934) наблюдал биологическую непереносимость почек нефротического типа («intolérance rénale à type nephrose»).

Е. Я. Герценберг описала в 1935 г. йододерму с системным васкулитом — узелковый периаартериит, злокачественный нефросклероз, болезнь Бюргера, в схеме объединившиеся, чуть не сливавшиеся в одну патологию, в одном случае с прободением мягкого неба «величиной с ладонь», видимо болезнь Вегенера, в ту пору еще не описанную [Wegener H., 1936], однако с концовкой патологоанатомического диагноза «Люес III» (по нашему мнению, едва ли обоснованной).

Аналогичные изъязвления с периодически повторявшимися до 10 раз периферическими симметричными поражениями некротической пурпуры с некрозами на ушных раковинах, носу, кистях и стопах наблюдались в 1951 г. у больного 36 лет с затяжным септическим эндокардитом, положительными посевами крови, получившего по поводу рецидива повторно инъекции пенициллина, с развитием пурпуры на 10-й день после этого. На вскрытии обнаружены также очаги изъязвления и некроз слизистой оболочки гортани, трахеи, надгортанника, голосовых связок и черпаловидных хрящей. Смерть наступила в состоянии уремической комы (остаточный азот 85,7 ммоль/л) с диффузным ГН. Очевидно, также сыграл роль стрептококк «в содружестве» с пенициллином и опять же болезнь Вегенера.

d-Пеницилламин может вызывать у человека разные поражения, начиная от минимальных изменений клубочка. Наиболее часто развиваются иммунокомплексный мембранозный ГН с нежными зернистыми гранулярными депозитами IgG и C₃ вдоль базальной мембраны клубочка, наблюдающийся в 1/5 всех леченных этим препаратом больных [(Golding J. et al., 1970), НС [Балабанова Р. М. и др., 1980], а также синдром Гудпасчера [Sternlieb J. et al., 1975]. Из 82 больных мембранозным ГН, по данным G. Neild и соавт. (1979), 19 больных были индуцированы d-пеницилламином.

У крыс d-пеницилламин вызывал прямое поражение структуры клубочка с изменениями митохондрий эпителия проксимальных канальцев [Batsford S. et al., 1976].

Следует подчеркнуть, что одно средство, например пенициллин, способно вызывать целый комплекс патологии, а морфологически единое поражение, например мембранозный ГН с характерными депозитами, может быть обусловлено многочисленными разнообразными медикаментами, причем очевидно, что собственно этиологический диагноз (какое лекарство вызывает это поражение и должно быть безусловно элиминировано) морфологом не устанавливается. Многие болезни с поражением почек, фигурирующие как патология неизвестной причины, например болезнь Гудпасчера, могут быть вызваны лекарствами.

Все расширяющееся лечение литием индуцирует персистирующий много месяцев нефрогенный несахарный диабет, воспроизводимый в эксперименте на животных [Simon N. et al., 1977].

Передозировка наркотических и седативных средств, а также алкоголя, внутривенное введение фенамина (амфетамина)

могут вызывать клинику первичного травматического рабдомиолиза (при землетрясении, бомбардировке городов) с пространной и картиной септического шока массивным некрозом с плазморрагией скелетной мускулатуры и гиповолемией, миоглобинемией, азотемией, резким повышением активности креатин-фосфокиназы, альдолазы, внутрисосудистой коагуляции, требующей ранней фасцитомии и т. п. [Liebowitz M., 1977].

Поражительна способность некоторых лекарств, таких, как дауномицин, вызывать в эксперименте у крыс в 100% случаев при однократном внутривенном введении НС с повышением холестерина, α_1 - и α_2 -глобулинов и снижением альбумина, β - и γ -глобулинов, прямо действуя на энзимную систему клубочка [Lambertis B. et al., 1973]. Подобным же образом в опытах В. В. Суры, В. А. Колаева в 100% случаев у крыс при гипериммунизации беспородных животных развивались феномены: LE-клеточный, нефрита с «проволочными петлями» и др.

Особенно широкими, что теперь не кажется уже неожиданным, оказались размеры лекарственной патологии, вызванной пенициллином. Поражение почек при лечении пенициллином известно уже 35 лет [Andersen A., 1947]. Однако только с 1966 г. изучение стало более активным — описаны единичные случаи пролиферативного и экссудативного ГН с полулуниями, васкулятами — фибриноидным некрозом и гиалинизацией сосудистых стенок [Schrier R. et al., 1966]. Характерно и однотипное тубулоинтерстициальное поражение, наблюдавшееся у 7 больных при лечении пенициллином и метициллином, с двухфазной лихорадкой, сначала снижением лихорадки от основной, леченной антибиотиками, инфекции, затем, спустя 8—44 дня, с повышением температуры, сыпью и эозинофилией, у одного больного с летальным исходом.

Подобно тому как амидопирин позволил впервые выявить иммунную (иммунокомплексную) природу лекарственной гемопатии (агранулоцитоз), пенициллин впервые оказался индуктором системной болезни с LE-клеточным феноменом — пенициллиновой СКВ, так же как иммунокомплексного ГН, метициллин — иммунологического антитубулярного нефрита с антителами к БМ эпителия канальцев [Border W., 1974] — единственной конкретной частной нозологической единицы до настоящего времени с таким механизмом, а также синдрома Гудпасчера [Sternlieb et al., 1975], полученного и в опытах на крысах [Batsford S. et al., 1976]. СКВ, которую рассматривали как экстра явление, — яркий пример, научивший не доверять патогномоничности, абсолютной специфичности лабораторных, как и клинических (может быть, несколько в меньшей степени) признаков.

Лекарственная СКВ — это настоящая волчанка, без каких-либо «скидок» — от нее можно умереть. Развиваются даже наиболее характерные сосудистые поражения, поражения клубочковых капилляров в виде проволочных петель, слоистые перипериферальные муфты в селезенке и т. д. Но до какого-то порога,

какой-то стадии болезни отмена лекарства восстанавливает здоровье.

Весьма показательны были и ранние наблюдения.

Девушка 19 лет принимала при эпилепсии 2 года тридон по 1,5 г/сут (всего 850 г). В результате развился классический НС с массивными отеками (прибавила в весе около 16 кг), протенурией до 37%, альбумином сыворотки 15 г/л. Отмена препарата вызвала большой диурез и ликвидацию поражения почек со следами лишь белка в моче [Nabarro S., Rosenheim M., 1952].

Ложная реакция Вассермана, часто наблюдаемая при СКВ и практически даже помогавшая в больших лабораториях выявлять больных СКВ, очевидно, неспецифична, закономерно сопутствуя, например, вакцинации против оспы. Однако описана современная высокоспецифическая реакция на сифилис — флюоресцентный трепонемный антитело-абсорбционный тест, оказавшийся положительным при индуцированной прокаинамидом СКВ и исчезнувший при снятии препарата [Monson R., 1973].

Поражение почек и при новых перспективных препаратах может ограничить их широкое применение. Так, каптоприл — ингибирующий ангиотензинову препарат, представляющий большой исследовательский и, несомненно, практический интерес, вызвал из 34 больных у одной 48-летней женщины с гипертонической болезнью (при исключении другой патологии) при хорошем снижении давления на 5-м месяце НС с протеинурией 5 г/сут, лихорадочной сыпью, утратой вкуса — мембранозную гломерулопатию без пролиферативных и экссудативных поражений с электронно-плотными зернистыми субэндотелиальными депозитами, обнаружившими иммунофлюоресценцию с IgA, IgG, IgM и C₃, что соответствует индуцированному лекарствами мембранозному ГН [Prins E., 1979].

Все же остается фактом, что, несмотря на обширную публикацию статей, справочников, сводок, монографий, регистраций Женевских изданий о побочном действии, осложнениях лекарственной терапии нигде не указывается прямое патогенное их действие. Даже в специальных изданиях ГДР о лекарствах «Medicamentum» (1979, № 2) в разделе патологии почек Gerchard не идет дальше косвенного влияния лекарств на почку, приводя вызываемую цитостатиками урикемию, салуретиками и слабительными — гипокалиемию, и метисергидом (при лечении мигрени и карциноидного синдрома) болезнь Ормонда — ретроперитонеальный фиброз.

ВАКЦИННЫЙ, СЫВОРОТОЧНЫЙ, «ХИМИЧЕСКИЙ» ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Весьма реальны вакцинные ГН, как и вакцинные и системные заболевания с ГН, а также вакцинный амилоидоз. Широко известен факт, что лошади — продуценты сывороток — погибают

от амилоидоза (разрыв селезенки), если не прекращается вакцинирование.

G. Ayvazian (1978) возвращается к своим прежним наблюдениям 1932—1948 гг. над 750 молодыми студентками училища медицинских сестер, получавшими в обязательном порядке поливакцинацию, причем трое из них заболели СКВ — процент не столь большой, но очень убедительна закономерность, когда экзантема в дельтовидной области на месте применения вакцины постепенно трансформировалась в фиолетовое язвенное поражение красной волчанки и далее генерализовалось в системное заболевание. Аналогично мы наблюдали при массовом оспопрививании перерастание прививочной реакции на плече в гранулему с большим изъязвившимся инфильтратом, делавшим показанным хирургическое иссечение, а в нескольких случаях даже переход в генерализованный лимфогранулематоз со смертельным исходом [Тареев Е. М., Апросина З. Г., 1964]. По данным J. Rogge (1950), среди почти 400 детей, больных острым ГН, более чем у 14% заболевание оказалось связанным с вакцинацией.

Мы наблюдали развитие НС с протеинурией до 18,8%, остаточным азотом 33,3 ммоль/л у 45-летнего мужчины через 18 дней после введения пентавакцины. Постепенно протеинурия снизилась до 3%, остаточный азот — до 14,3 ммоль/л. Переливание крови, сделанное из-за упорных отеков, вызвало сильную лихорадочную реакцию, протеинурию до 13%, кровавистую мочу. В дальнейшем постепенно наступило улучшение.

Все же категория вакцинных заболеваний, в том числе системных, остается среди врачей и даже ученых-медиков, изученной не до конца. Аналогичная «сдержанность» очевидна в отношении признания учеными широкой патологии сывороточной болезни, хотя именно при ней был впервые экспериментально изучен поздний аллергический диффузный нефрит [Pirquet С., 1911]; правильнее раньше назвать экспериментальный нефритический сывороточный (цитолизинный) нефрит В. К. Линдемана (1900) и Н. Нефедьева (1901) из лаборатории И. И. Мечникова. Монографические издания о сывороточной болезни остаются редкостью. Патолог D. Gardner (1965) пишет: «Хотя реакция на сыворотку часто сопровождается острой преходящей артропатией, неизвестны ассоциации сыворотки с болезнями соединительной ткани». Между тем сывороточная СКВ известна с 1943 г. В том же году W. Longcore подчеркнул большой патогенный потенциал лекарственной болезни.

По нашему мнению, если какой-либо агент, в данном случае сыворотка, способен вызывать ГН в рамках системного заболевания — системный ГН, то уже тем самым его надо считать, как это большинство авторов и делают, нефритогенным фактором.

G. G. Veirne и G. T. Vreppan (1972) при подробном изучении профессионального анамнеза 37 больных ГН, находившихся на программном диализе, выяснили, что 59% из них работают в контакте с гидрокарбонатами растворителями. Авторы счи-

тают возможным именно за счет профессиональных больных объяснить высокий процент мужчин (81) среди больных ГН по сравнению с 56% мужчин среди больных другими болезнями (не ГН), находящихся на диализе. В этом гидрокарбонатом ГН авторы видят идиосинкразию или резкую сенсibilизацию. Минимальным сроком экспозиции является работа в контакте с растворителем 2 ч в день, 5 дней в неделю и 2 года.

АТОПИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Изредка ГН наблюдают при поллинозах, иногда даже в сочетании с астмой (вообще это редкое сочетание). Чаще описывают аллергические пищевые ГН к определенному пищевому компоненту, также в сочетании с поражением кожи (крапивница), суставов, — в подобных случаях говорят об атопическом нефротическом или нефритическом синдроме.

Иммунокомплексный ГН может развиваться, подобно некоторым другим заболеваниям с иммунологическим патогенезом, в сочетании с целиакией.

Иммунные комплексы образуются в слизистой оболочке тонкой кишки и депонируются в разных органах. Антиген щеточной каемки проксимальных почечных канальцев перекрестно реагирует с антигеном щеточной каемки кишечника, как показано в отдельных случаях мембранозного нефрита человека [Nagase T. et al., 1973] и иммунокомплексной болезни крыс.

Женщина 29 лет страдала в течение 5 лет эпизодической диареей (рентгенологически характера спру), с последующим появлением массивной гематурии и персистирующей протеинурии около 1 г/сут с нормальным сывороточным креатинином. Общий белок плазмы 65 г/л, альбумин 31 г/л, повышены IgM и IgA. В почке обнаружены депозиты иммуноглобулинов и компонента, в сыворотке — иммунные комплексы, снижение компонента, антитела к глютену и глиадину. В биоптате почки около 20% клубочков с полулуниями, иммунофлюоресценция IgM, IgA и C₃. Одновременно выявлен васкулит мелких сосудов кожи, подтвердивший иммунокомплексную этиологию болезни. После месяца аглутеновой диеты все симптомы исчезли и нормализовался сывороточный C₃. На 4-м месяце протеинурия меньше 50 мг/сут. Ревматоидный фактор, иммунные комплексы, антитела к глютену и глиадину оставались, но в меньшем титре [Katz A. et al., 1979].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПАРАТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ, БЕЗМИКРОБНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Паратуберкулезный, нередко претуберкулезный, ГН отмечается чаще в условиях, благоприятствующих развитию первичного туберкулеза взрослых. Приводим наблюдения военных лет.

Больная К., 38 лет, поступила под наше наблюдение на первой неделе заболевания с большими отеками всего тела и лица, из-за чего с трудом открывались глаза. 26.01.44 г. внезапно появились отеки на лице и в поясничной области, нараставшие вместе с присоединившейся одышкой. В детстве болела корью и «золотухой». Туберкулез в семье отрицает. При поступлении белка в моче 0,66%, относительная плотность 1,018, в осадке лейкоцитов 7—8

В поле зрения, эритроциты свежие и выщелоченные покрывают все поле зрения. В крови Нб 57%, л. 6400, СОЭ 12 мм/ч. Рентгенологические легочные поля прозрачны, границы сердца нормальные, пульсация ускорена. При лечении малосолевой диетой, глюкозой, сульфатом магния общее состояние значительно улучшилось, отеки исчезли, АД 130/75 мм рт. ст. В моче белка 0,66‰, относительная плотность 1,020, эритроциты покрывают все поле зрения, лейкоциты единичные в поле зрения. В апреле 1945 г. рентгенологически определен кавернозный процесс в верхней доле легкого. В мокроте ВК +. В моче белок отсутствует, л. 5—6 в поле зрения, АД 110/55 мм рт. ст., СОЭ 48 мм/ч.

Больная И., 30 лет. В октябре 1945 г. появились отеки на лице и одышка. Диагноз: острый нефрит. 21.10.45 г. поступила под наше наблюдение. Одышка, бледность, лицо одутловато, умеренные отеки в области поясницы. АД 170/90 мм рт. ст. Рентгенологически легочные поля прозрачны. В моче белка 0,33‰, относительная плотность 1,018, в осадке лейкоцитов 18—20, эритроцитов 50—60 в поле зрения. В крови Нб 5,5 ммоль/л, остаточный азот 28,6 ммоль/л, СОЭ 46 мм/ч. При лечении отеки исчезли. АД 125/70 мм рт. ст., СОЭ 38 мм/ч. Остаточный азот 22,8 ммоль/л. В моче следы белка, относительная плотность 1,010, в осадке 6—8 лейкоцитов, единичные эритроциты в поле зрения. 7.12.45 г. выписана в хорошем состоянии.

18.12.45 г. повысилась температура, кашель с небольшим количеством мокроты. Рентгенологически обнаружен туберкулезный инфильтрат в верхней доле правого легкого. Наложена пневмоторакс. Через полгода в моче белка нет, относительная плотность 1,014, единичные лейкоциты в осадке. АД 120/70 мм рт. ст. Больная находилась под наблюдением много лет; практически здорова, трудоспособна.

Аналогичное течение с протеинурией до 1,66‰ отмечено у больного Н., 17 лет, с циклически протекавшим нефритом и развитием кавернозного туберкулеза легких.

Приведенные три наблюдения 1944—1945 гг., повторяющие в деталях острый нефрит, сделанные как бы по одной модели, отвечают полностью претуберкулезному нефриту. Французские клиницисты называют их также «острые нефриты больных первичным туберкулезом», проходящие без последствий, или «абартикулярный ревматизм Понсе» в широком смысле, включающем также претуберкулезный эндокардит, претуберкулезную ишиалгию Минора, т. е. все параспецифические реакции или синдромы.

Это опережающее по времени проявление неспецифических поражений органов закономерно и для паранеопластических (или неспецифических, равным образом без наличия злокачественных клеток в органах-мишенях неспецифического ответа) — чрезвычайно интересный феномен, говорящий о нередкости асимптомного раннего развития основного патологического процесса. Впрочем, такие аллергические проявления, как эозинофилия (до известной степени и лихорадка) нередки и на высоте инфекции, хотя закономерно их отодвигание, как и вегетативных проявлений (вегетативный субфебрилитет, неустойчивость других вегетативных регуляций), на период выздоровления и даже значительно позже, например при скарлатине поздние системные васкулиты, сближающиеся как «вторая болезнь» с синдромом Полякова — Дресслера.

Следует помнить, что туберкулезная инфекция с ее столь различными, нередко замаскированными поражениями органов

продолжает быть во всех странах одной из наиболее частых причин ошибок диагностики, когда врачи чаще думают о редких прежде болезнях — узелковом периартериите, инфекционно-аллергических заболеваниях и т. д.

Такие же системные, в основном некротически-сосудистые, реакции могут возникать и на фоне более простых инфекций, например бактериальный эндокардит С. Diaz (1956) и др. отнесли также к системным заболеваниям с аутоксичностью плазмы. Скарлатина тоже может осложняться геморрагическим васкулитом. Артериолонекроз почек при скарлатиновом нефрите [Скворцов М. А., 1944] может быть проявлением более сложных реакций на банальную инфекцию. При скарлатине возможно развитие и узелкового периартериита с некротизирующей пурпурой, гангренизирующей гранулемой носа и т. д., описанного, например, у 7-летней девочки с постскарлатинозной периферической гангреней, когда наблюдалось тяжелое сосудистое поражение внутренних органов, особенно почек и селезенки, с полной анурией и развитием двусторонних инфарктов почек [Тареев Е. М., 1958].

ВИРУСНЫЙ (НВ_s-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Вопрос об изолированных (несистемных) вирусных ГН, как и о системных заболеваниях предположительно вирусной этиологии или ассоциированных с наличием вируса, изучен недостаточно. За последние 15 лет благодаря возможности относительно доступного и видимо достоверного вирусологического подтверждения сывороточного гепатита эта столь частая болезнь и еще значительно более частое носительство НВ_s-антигена выдвинуты на одно из первых мест в изучении вирусной патологии в терапевтической клинике. При этом наряду с полным подтверждением установленной и ранее клинико-эпидемиологической роли вируса сывороточного гепатита при всех клинических типах его проявления вплоть до вирусного цирроза — гепатомы с возможностью заражения контактировавших лиц от больных первичным раком печени — выяснился факт обнаружения антигена, отчасти в виде иммунных комплексов, в крови и тканях при болезнях, когда раньше эта связь клинически не предполагалась и вопрос отграничения вызванных НВ_s-вирусом болезней и носительства приобрел особую остроту, в том числе при обнаружении НВ_s-вируса при ГН.

Ассоциацию персистирующей НВ_s-антигемии с мембранозным ГН впервые описали В. Combes и соавт. (1971) у 53-летнего мужчины, заболевшего посттрансфузионным гепатитом и через 16 мес — НС. С тех пор описан ряд больных НВ_s-вирусной инфекцией в сочетании с хроническим ГН типа мембранозно-пролиферативного или мембранозного ГН. W. Brzosko и соавт. (1974) обнаружили НВ_s-вирус у 18 из 52 больных ГН различных типов и впервые поставили вопрос о значении этой рас-

пространенной этиологии для ГН. Связь ГН с начальным клиническим гепатитом труднее признать при большом разрыве во времени и возможности нового заражения вирусом больного при переливании крови или других больничных манипуляциях. Поражение почек может и не проявляться клинически, обнаруживаясь при вскрытии трупа больного хроническим гепатитом.

Клиническая картина включала протеинурию, гематурию, иногда почечную недостаточность, биопсия почек обнаруживала диффузный ГН (мембранозно-пролиферативный), очаговый и другие изменения. Иммунофлюоресцентным методом обнаруживались диффузные гранулярные депозиты иммуноглобулинов, главным образом IgG, и комплемент в мезангиуме и субэндотелиальных пространствах. При повторных биопсиях гистологические изменения сохранялись в том же виде длительное время [Kohler P. et al., 1974]. В сыворотке этих больных свободные антитела к HB_s обычно отсутствовали, но иммунные комплексы или криоглобулины могли обнаруживаться. В почке в ряде случаев HB_s-антиген обнаруживался методом прямой флюоресценции, что позволяло делать заключение о патогенной роли иммунных комплексов.

МАЛЯРИЙНЫЕ НЕФРОПАТИИ¹

Нефропатии при малярийной инфекции достаточно часты. Различают острые нефропатии, поддающиеся противомаларийной терапии с быстрым обратным развитием поражения почек, характерные для тропической, вызванной *P. falciparum*, малярии. Хронические нефропатии с преимущественно выраженным НС прогрессирующего течения, в большинстве случаев не поддающиеся лечению противомаларийными препаратами, а нередко и глюкокортикоидами и цитостатиками, развиваются при четырехдневной, вызываемой *P. malariae*, малярии.

Ведущим патогенетическим механизмом при острых ГН малярийной этиологии считают образование растворимых иммунных комплексов, включающих малярийный антиген (антигены), иммуноглобулины (преимущественно IgM) и комплемент. Иммунные комплексы образуются на 2-й неделе инфекции в присутствии избытка свободного антигена, рециркулируют в крови и при элиминации депонируются в капиллярах клубочков в виде гранулярных депозитов на БМ, в мезангиальной области. Не исключено и местное образование иммунных комплексов [Houba V., 1975, 1977; Soothill J. et al., 1975; Voller A., 1974]. Поражению почек способствуют системное поражение микрососудов в результате интенсивного гемолиза и гемоглобинурии, нарушения в системе свертывания крови с развитием в случаях злокачественного течения диссеминированной внутрисосудистой коа-

¹ Раздел написан Н. Н. Сверецковской.

гуляции с тяжелым тромбеморрагическим синдромом [Тарев Е. М., 1943; Magraith V., 1948]. Морфологическими субстратами являются нерегулярное утолщение БМ клубочков, гиперплазия эндотелия, расширение мезангиальной области без выраженной пролиферации клеток, аноксия и некроз эпителия канальцев.

Почечный синдром развивается на 2—3-й неделях после заражения *P. falciparum*, т. е. на 1—2-й неделе болезни проявляется протеинурией, цилиндрурией, умеренной гематурией. Протекает без артериальной гипертензии (на фоне шока). При эффективном лечении почечные симптомы ликвидируются в течение недели. При отсутствии терапии или при заражении лекарственноустойчивыми штаммами *P. falciparum* развивается изостенурия, затем олигурия и анурия, обычно параллельно поражению мозговых сосудов, отеку мозга и коме. Терминальная фаза протекает с высокой азотемией и креатининемией.

Прогрессирующие нефропатии тропической зоны в очагах четырехдневной малярии представляют собой гетерогенную группу, включающую, помимо случаев определяемых этиологически малярийных инфекций, также лиц с бактериально-спровоцированными ГН, нефропатиями смешанного типа и генетически детерминированными [Houba V., 1975, 1977; Soothill J. et al., 1975; Voller A., 1975; Wilson C., 1977]. Прогрессирующий характер НС при четырехдневной малярии связывают с хроническим течением инфекции и недостаточным иммунным ответом. В капиллярах клубочков находят гранулярные депозиты, включающие IgG и IgM почти у 100% больных, третий компонент компонента более чем у половины и антигены *P. malaciae* у 1/4 больных. В элюатах биоптатов почек больных последней группы обнаруживают специфические антитела.

Различают два типа депозитов при НС — грубых смешанного типа, содержащих IgG и комплементобнаруживаемые у больных, поддающихся терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. У больных с нежными депозитами, содержащими только IgG, иммунодепрессивная терапия безрезультатна. Морфологически в первом случае находят очаговое или диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, сегментарный склероз, пролиферацию мезангиальных клеток. В случае прогрессирования болезни развиваются тотальный склероз клубочков и вторичная тубулярная атрофия.

При электронно-микроскопическом исследовании различия между двумя вариантами поражений также отчетливо видны. Грубые депозиты соответствуют локализации электронно-плотного вещества в БМ клубочков с ориентацией к ее эпителиальной области. В прогрессирующих случаях поражения более диффузные, особенно при наличии в депозитах компонента. У больных с нежными депозитами лишь в некоторых случаях отмечено наличие отдельных отложений электронно-плотного материала, ориентированных к эндотелиальной стороне БМ.

Постоянна активная пролиферация клеток, преимущественно эндотелия.

Непостоянство обнаружения специфических малярийных антигенов в иммунных комплексах, фиксированных в почках, ставит вопрос о возможности лишь пускового значения малярийной инфекции, реализующей компенсированные генетические дефекты или включающие аутоиммунные механизмы (также на фоне иммунодефицита). В качестве эндогенных механизмов наибольшее значение склонны придавать антинуклеарным антителам и, возможно, тубулярным антигенам. Роль антигенов БМ клубочков маловероятна ввиду чрезвычайной редкости образования линейных депозитов и отсутствия этих антигенов в элюатах почечных биоптатов [Houba V., 1975, 1977; Wilson C., 1977].

При раннем начале противомаларийной терапии (1—2-е сутки после начала лихорадки) требуется введение внутрь или парентерально (внутривенно) 4-аминохинолинов (хлорохин-декагил, нивахин, амодиахин, плаквенил) для купирования почечного синдрома и церебральных нарушений. Позже необходимо назначать глюкокортикоиды (в умеренных дозах), дегидратационной терапии (лазикс, маннитол, мочевины). У неиммунных лиц тропическая малярия может протекать молниеносно и поражения почек, изолированные или, чаще, параллельно с церебральными, развиваются в течение первых 2—3 сут болезни. При высокой паразитемии возникновение почечных поражений возможно и в результате химиотерапевтического вмешательства (массивное поступление малярийных антигенов), что приводит к анурии и коме на 2—3-й день лечения после 1—2-дневного светлого промежутка. Для предупреждения этих осложнений целесообразно проведение лечения на фоне умеренных доз глюкокортикоидов.

Ввиду актуальности правильного распознавания и лечения подобных больных приводим два наших наблюдения. В первом случае болезнь окончилась летально, во втором детально описаны предпринятые меры терапии, приведшие к выздоровлению.

Больной П., 32 лет, работал в одной из стран Ближнего Востока. Болезнь началась острой лихорадкой неправильного типа, мышечными и головными болями, сухим кашлем. В легких выслушивались сухие хрипы, жесткое дыхание. На 5-й день болезни состояние резко ухудшилось: спутанное сознание, рвота, желтуха, геморрагические высыпания, адинамия. Снижился диурез, появились менингеальные симптомы. В крови лейкопения, моноцитопения. Плазмодии малярии не обнаружены, снижение относительной плотности мочи, протенурия, цилиндрурия. Пробно дано 0,5 г хинина, после чего температура временно снизилась, сознание прояснилось, желтуха уменьшилась. Предположительный диагноз: лихорадка денге (?).

На 15-й день болезни при нормальной температуре появились чувство страха, заторможенность, а затем симптомы подкоркового гиперкинеза. В крови — умеренная анемия, лейкоцитоз до 20 100 в мкл, СОЭ 20 мм/ч. В моче — нарастающая патология осадка, появился гемоглобиновый детрит. Впервые обнаружены кольца *P. falciparum*. Парентерально введено 1,5 г хинина, затем 1,5 г резохинина, кортизон. Непосредственно после введения хинина температура снова повысилась до 40 °С, развилось сопорозное состояние, возникли судороги. На 19-й день болезни наступила смерть в состоянии глубокой

комы при нарастающем отеке легких. На вскрытии обнаружена характерная картина геморрагических поражений паренхиматозных органов, головного мозга, отложение малярийного пигмента в клетках ретикулэндотелия.

Большой Н., бортинженер, 38 лет, 13—21.01.79 г. с авиарейсом был в аэропортах побережья Восточной Африки. Профилактически принимал делагил по 0,5 г каждые 5 дней, в последний раз — 17.01. Вечером 30.01 появилось познабливание, но температура не поднималась. 31.01 возникли головная боль, боли в глазах, яблках, к вечеру температура поднялась до 39,6 °С. Принимал анальгетики. 1.02 состояние ухудшилось, усилились головные боли, вечером, несмотря на прием анальгина, температура до 38,8 °С. Утром 2.02 в районной поликлинике поставлен диагноз: «грипп», назначен пенициллин внутрь. Спал плохо. Утром 3.02 температура 39,0 °С. Обратил внимание на красно-коричневый цвет мочи. Обратился в ведомственную поликлинику, где в крови обнаружены кольца *P. falciparum*.

При поступлении в клинику в этот же день в 16 ч состояние средней тяжести, температура 37,4 °С, желтушность кожи и склер, пульс 100 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Печень размером 10,5—9—8 см, край мягкий, длинник селезенки 8 см. С утра выделилось 600 мл мочи с относительной плотностью 1,011, белка 3‰, эритроцитов 1—3, лейкоцитов 10—13, зернистых цилиндров 10—12 в поле зрения, желчных пигментов нет. В крови: Hb 8,07 ммоль/л, л. 544, э. 3%, п. 12%, с. 33%, лимф. 43% плазм, кл. 2%, СОЭ 24 мм/ч. Обнаружены мелкие и крупные кольца *P. falciparum*: до 3—5 в поле зрения толстой капли. Гематокрит 52%, агрегация эритроцитов 0,56, фибриноген 4,0 г/л, билирубин сыворотки крови 32,3 мкмоль/л, свободный — 8,55 мкмоль/л, холестерин 3,9 ммоль/л, тимоловая проба 30 единиц, остаточный азот 38,6 ммоль/л, креатинин крови 141 мкмоль/л, мочевины 14,7 ммоль/л. ЭКГ: умеренные диффузные изменения миокарда дистрофического характера. Неврологической симптоматики не выявлено. Диагноз: тропическая малярия тяжелого течения с признаками почечной недостаточности, гемолизом и гемолитической анемией (?).

Парентерально введены делагил (0,5 г в два приема через 4 ч), анальгин, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота. В 18 ч температура 38,6 °С, заторможенность, сильная головная боль, АД 100/65 мм рт. ст. После повторного введения делагила и анальгина температура снизилась до 37,2 °С, резкая слабость, заторможенность. За 5 ч выделил 300 мл мочи светлого цвета с относительной плотностью 1,018, белка 3‰, глиалиновые цилиндры. В крови в 23 ч кольца *P. falciparum* до 40 в поле зрения. Спал беспокойно. В 4 ч 3.02 температура снова 37,7 °С, резкая слабость, заторможенность, АД 90/60 мм рт. ст. В 8 ч при попытке подняться в постели наступило коллаптоидное состояние. Мочи до 200 мл с относительной плотностью 1,007, белка 0,165‰, лейкоцитов 10—12, эритроцитов 2—5, зернистых цилиндров 5 в поле зрения. В крови *P. falciparum*: до 10 в поле зрения.

Капельное введение гемодеза, лазикса, витаминов, сердечно-сосудистых средств. В 16 ч 30 мин после очередного внутривенного вливания делагила температура снова 38 °С, усилились заторможенность, головные боли. За сутки выделил 1260 мл светлой мочи. К дегидратационной терапии добавлен преднизолон внутривенно 30 мг. Ночь провел спокойно. Утром заторможенность, головные боли менее выражены, температура 37,3 °С, пульс 80 в минуту, АД 110/80 мм рт. ст., тоны сердца глухие. За сутки выделил 2600 мл светлой мочи с относительной плотностью 1,007, белка 0,165‰, глиалиновые и зернистые цилиндры единичные в поле зрения. В крови единичные кольца *P. falciparum*, тромбоцитов 239 970, показатель гематокрита 51%, агрегация эритроцитов 0,46, фибриноген 7,1 ммоль/л, остаточный азот 22,8 ммоль/л, мочевины 7,3 ммоль/л, креатинин крови 0,212 ммоль/л, мочи 7,48 ммоль/л, клубочковая фильтрация 64,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция 85%. Введение делагила, преднизолон внутрь и дегидратационная терапия продолжены. Вечером температура снова поднялась до 38,2 °С, однако общее состояние улучшилось, прошли головные боли, заторможенность. 5.02 впервые температура нормальная, введение преднизолона прекращено. 6.02 закончен прием делагила, дегидратационная терапия продолжена. 7.02 эр. 4 300 000, Hb 7,07 ммоль/л, л. 9400 (преднизолон?!), э. 5%, ю. 1%, п. 9%, с. 26%, лимф. 54%, мон. 2%.

СОЭ 26 мм/ч. Показатель гематокрита 47%, агрегация эритроцитов 0,36, фибриноген крови 5,9 ммоль/л, билирубин 10,8 мкмоль/л, общий белок 67,5 г/л, мочевины 7,7 ммоль/л, остаточный азот 23,6 ммоль/л, креатинин 92,8 мкмоль/л, калий 3,1 ммоль/л, натрий 118 ммоль/л. Относительная плотность мочи 1,013, белка 0,06%, единичные эритроциты и гиалиновые цилиндры. Состав мочи и крови нормализовался в течение последующих 20 дней, за исключением СОЭ (28,02—55 мм/ч).

ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Казуистику травматической веноокклюзивной болезни почек с НС иллюстрирует следующее наше наблюдение.

Больной М., 24 лет, студент. В условиях транспортной аварии в 18-летнем возрасте подвергся сдавлению грудной клетки с образованием обширной гематомы. Через 2 года — картина инфарктной пневмонии с повторными кровохарканьями, одновременно гематурия с уже выявленной ранее протеинурией (1%), спустя месяц — тромбоз почечных вен с развитием НС (протеинурия 28%), гематурия. Состояние расценено сначала как узелковый периаортит, затем как синдром Гудпасчера. Проводилось лечение стероидами (преднизолон по 60 мг) и цитостатиками. Через 3 мес развился двусторонний тромбоз подвздошных вен. Направлен в клинику с диагнозом «синдром Гудпасчера». Принимая во внимание краш-синдром в прошлом и прогрессирующую тромбоземблическую болезнь, отменены стероиды и цитостатики, назначены антикоагулянты, произведено оперативное вмешательство по устранению венозной гипертензии. Протеинурия в течение года снизилась до следов, исчезли и другие признаки НС. В настоящее время практически здоров. Сохраняется варикозное расширение нижних конечностей, что не мешает больному много ходить пешком. Окончил университет, женился.

Аналогично наблюдение американских авторов.

Больной 38 лет с венотромботическим НС — идиопатической мембранозной гломерулопатией, подтвержденной биопсией, 7-летней давности с диастолической гипертензией (90—100 мм рт. ст.) и ренальным эритроцитозом. На артериограмме диффузное увеличение обеих почек с выраженным распространением и вытяжением внутрпочечных сосудов с обструкцией высокой степени нижней полой вены и массой коллатералей в тазовых и вертебральных венах (на каваграмме). Лечение антикоагулянтами и антигипертензивными средствами. Повторная госпитализация из-за рецидивов флегмоны клетчатки и флебита нижних конечностей. В течение 3 лет при дальнейшем распространении тромбоза нижней полой вены и почечных вен Hb 11,2 ммоль/л, показатель гематокрита 53,2%, лейкоцитов 7100 с нормальной формулой, тромбоцитов 282 000. При последнем поступлении Hb 11,7 ммоль/л, показатель гематокрита 55,6%, азот мочевины 24 ммоль/л, креатинин 4 мг%, сывороточный альбумин 464 мкмоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, протеинурия 17,1 г/сут, КФ 31 мл/мин. Иммунологические реакции на Co, АНА, РФ отрицательные. Эритроцитарная масса 36 мл/кг (норма 24—33). Объем плазмы 28 мл/кг (норма 35—55). Таким образом, подтвердился эритроцитоз (а не эритремия) при идиопатической мембранозной гломерулопатии [Stack J., Zabetakis P., 1979].

Почечный эритроцитоз, имеющий некоторую аналогию с реноваскулярной гипертензией, известен в определенном числе случаев — чаще при опухолях почек, гидронефрозе, поликистозе, в последние годы также при хроническом ГН, НС с очаговым склерозирующим ГН, нефросклерозе и отторжении трансплантата.

Патогенез эритроцитоза видят в повышенной активности юкстамедуллярного аппарата (ЮМА) в ответ на уменьшенный

объем плазмы с диссоциацией продукции эритропоэтина и ренина, как в приведенном случае; при опухолях возможна автономная продукция обоих гормонов-медиаторов. Подобная казуистика дает возможность подойти ближе к вопросу о последовательности: поражение паренхимы почек (нефротический нефрит, амилоидоз) и тромботическое поражение почечных вен. Если у больного с краш-синдромом естественно принять первичным травматический тромбоз вен с многолетним прогрессированием, о чем говорит и обратное развитие НС после оперативного разблокирования системы нижней полой вены, то при периодической болезни, изученной в нашей клинике О. М. Виноградовой на 200 больных, при многократно повторяющихся лихорадочных болезненных серозитах, со стороны внутренних органов не наблюдается стойких многолетних поражений, в частности не бывает изменений сердца и сосудов, васкулитов. Амилоидоз органов является первичным, к нему лишь в редких случаях присоединяется тромбоз почечных вен. Современная колхициновая терапия, вызывающая обратное развитие амилоидоза, тем надежнее окажется профилактикой и тромбоза.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Диагноз такой болезни, как ГН, занимающей центральное место в терапевтической, консервативной нефрологии имеет весьма большое значение прежде всего для практической деятельности врача, а также для научной систематизации, научной направленности наших знаний.

Диагностика ГН трудна не только из-за того, что это прежде всего диалог врача и больного, причем больной, не всегда стремится как можно полнее «раскрыть свои карты», особенно если имеет пристрастие к анальгетикам или наркотикам, или даже (это касается женщин с искусственной болезнью) с особой легкостью симулирует протеинурию и гематурию. При более подробном общении с больным, с окружающими может выясниться, что повторно рецидивирующий НС носит сезонный характер, и более того, как было подсказано в одном случае матерью ребенка — медицинской сестрой, определенно связан с полинозом. Часто «спонтанные» рецидивы оказываются связанными с отменой препарата, резким снижением (иногда вынужденным или по совету врача) дозы преднизолона или других средств. В руководстве А. Haguey и соавт. (1976) определенно указывается на необходимость задавать, особенно женщинам, вопросы об употреблении лекарств. Таковыми они не считают уже годами принимаемые снотворные или анальгетики, оральные контрацептивы.

Нефриты при системных заболеваниях ставятся на первое место, поскольку действительно правильнее считать изолированное заболевание одного органа скорее исключением. С недоуче-

том системности заболевания связано большое число ошибок, многие заболевания на инфекционной, аллергической почве, осложненные реакциями лекарственной непереносимости и т. д. требуют оценки состояния целостного организма. К системным заболеваниям могут быть отнесены циклически протекающие инфекции с тубулоинтерстициальным поражением почек — вирусная дальневосточная геморрагическая лихорадка или холера с анурическим некронефрозом, без исхода в хронический нефрит.

Приводим пример заболевания, длительно прослеженного и правильно распознанного.

В 1947 г. мы консультировали 13-летнюю девочку, упорно лихорадившую 5 мес. Селезенка увеличена. Диагноз: малярийный нефрит, несмотря на отсутствие паразитов в крови. Распознать затяжной септический эндокардит было легче потому, что у девочки имелся врожденный порок сердца, пальцы в виде «барабанных палочек» и резко положительная формоловая реакция. Малярийный нефрит был нередким заболеванием в те годы. Затяжной септический эндокардит может протекать с маляриеподобными подскоками лихорадки, и одно время французские клиницисты даже склонны были приписывать этому заболеванию малярийную природу. После единственного 75-дневного курса пенициллина (45 000 000 ЕД) многие годы оставалась лишь протеинурия в виде следов. Больная до сих пор находится под наблюдением. Стабилизация общего состояния сделала возможным замужество и роды в барокамере полноценного здорового мальчика.

Не надо думать, что прогресс техники как таковой обеспечивает легкость диагноза.

Узелковый периартериит, описанный впервые в 1866 г., редко распознавался прижизненно до 1927 г. Американские авторы W. Osler и S. Howard пишут, что «диагноз ставился редко, фактически только в 4 случаях; обычно болезнь принималась ошибочно за менингит или брюшной тиф». Спустя 35 лет американский ученый Н. Reimann на Симпозиуме по заболеваниям соединительной ткани (1961) выступил с предложением заменить термин узелковый периартериит на «полиартериит» или даже «поли васкулит», потому что сам лично ни разу не видел узелков. Однако В. А. Тихонов из клиники, руководимый А. А. Остроумовым, продемонстрировал в Московском медицинском обществе в 1882 г. молодого больного узелковым периартериитом с обилием узелков, причем А. А. Остроумов подчеркивал типичность и остроту течения болезни. В другом случае у молодого больного с непереносимостью йодида калия развился лекарственный узелковый периартериит с множественными утолщениями сосудов брыжейки и многих органов, нанизанными, как бусы [Лейтес Ф. Л., 1956].

Правильно распознанные советскими клиницистами первые случаи СКВ в 1929, 1939 и 1941 гг. быстро приведшие к смерти, в заключении на основании вскрытия фигурировали как сепсис — «эритематозный сепсис».

Легко проследить, с каким упорством отказывались ученые признавать более современные концепции аутоиммунных заболе-

ваний, упорно задерживаясь на отживающей век малярии, тифозной лихорадке (брюшной тиф), сифилисе и, наконец, сепсисе, который и в наши дни (септическая форма ревматоидного артрита, сепсис вместо болезни Стилла) старательно маскирует неинфекционную природу ряда болезней.

Системность болезней, например СКВ, может быть выражена по-разному. Как правило, висцеральное поражение начинается быстро без предсистемной дискоидной фазы (когда-то такое течение было редкостью). Ранним эквивалентом дискоидной волчанки являются стертый артрит, капилляриты, ЛЕ-клетки. В случае присоединения нефрита лихорадка, артриты стихают. Какие-то системные признаки наряду с поражением почек (острым НС или, скорее, с меньшей остротой начала) все же обычно обнаруживаются, например, хорея, отличающаяся от ревматической только возрастом больных — подростковым в отличие от раннего детского при ревматизме. Точный диагноз важен для судьбы больных, являясь основанием для активной продолжительной кортикостероидной терапии.

Хронический активный гепатит у молодых женщин мог бы найти место среди вирусных инфекций, но по диапазону клинической системности и по потенциалу иммунных, по существу малоспецифических, реакций он стоит в группе «ревматические болезни» рядом с СКВ, склеродермией и синдромом Сьегрена. Весьма своеобразно, что у больных хроническим активным гепатитом иммунные комплексы с НВ_s-антигеном обнаруживают в почках, а не в печени.

Болезни Гудпасчера и Вегенера, протекающие с инфильтрациями в легких и массивным кровохарканьем или с распадом хрящей гортани и верхних дыхательных путей и нефритом, требуют особой терапии. Алкогольный нефрит, описываемый отдельно, также может быть отнесен к системному заболеванию — алкоголизму, при котором поражается и поджелудочная железа, и система кроветворения, и легкие, но допускается известная, даже определенная обратимость при абстиненции.

При поллинозах, бытовых антигенах аллергический нефрит протекает по типу сывороточной болезни, в сочетании с дерматитом, артритом, лихорадкой. Прогноз при этом обычно благоприятный. Амилоидоз почек, хотя и поражающий преимущественно клубочки — амилоидная гломерулопатия (внутриклубочковое сосудистое поражение), правильнее рассматривать как самостоятельную, притом, как правило, системную болезнь. Диагноз ставится прежде всего по выявляемой основной болезни — системному ревматоидному артриту, периодической болезни, злокачественной опухоли (паранеопластический амилоидоз), классическим этиологическим факторам — хроническим нагноением, туберкулезу легких, ятрогенным факторам. Первичный амилоидоз представляет собой пеструю картину своеобразного системного заболевания (лихорадочная крапивница, макроглоссия, поражение миокарда) [Виноградова О. М., 1980]. Под-

тверждение амилоидоза возможно на основании биопсии подслизистого слоя прямой кишки и др. Изучаются возможности диагностики по компонентам мочи. Амилоидоз важно рано диагностировать или даже предупреждать возможность его развития в результате лечения кортикостероидами и иммунодепрессантами; он до известной степени обратим при специфическом лечении или прекращении антигенного воздействия.

К ошибкам диагностики ГН нередко ведут следующие ситуации. Острый ГН с анурией легко переоценивают как терминальный. Однако при этом варианте ГН сохраняются близкие к норме показатели функции почек и гемодинамические, характерные для острого процесса, нарушения. Отсутствуют такие надежные признаки терминальной уремии, как задержка урохромов (окраска кожных покровов), анемия и тем более перикардит или уремическая подагра, нейропатия, изменения глазного дна, гипертрофия сердца. Фуросемид может вызвать диурез. В отличие от ОПН за счет некронефроза или тубулоинтерстициального поражения, кроме отсутствия явной причины (хотя она может быть и не обнаружена), нет значительных электролитных сдвигов, которые требуют срочной коррекции. С другой стороны, хронический нефрит может оставаться нераспознанным, больной переносит его на ногах, а уремическая стадия болезни может длиться всего только недели и даже дни (в анамнезе может не быть указаний на отечный синдром, артериальную гипертонию, протеинурию и др.). Сохранность больного в этом состоянии может отвлечь мысль врача от хронического, терминального нефрита и привести к ошибочной диагностике подагрического артрита, болезни крови, опухоли мозга, эпилептических судорог. В этом надо видеть неверие клиницистов, даже умудренных опытом, в силы природы, в возможность организма длительное время, даже при остатке почки, сморщенной почке, оставаться на уровне компенсированного «носительства» болезни. Подобная ошибка может быть обусловлена также формальным заполнением карт диспансерного наблюдения, обследования абитуриентов при поступлении в вузы и, конечно, доминирующим психологическим настроем.

Показательным для терминального ГН является уремическая подагра или, более редкая, уремическая периферическая полинейропатия, уремическая анемия и, конечно, низкая относительная плотность мочи. Сердечно-сосудистая система может оставаться обманчиво сохранной. Специфический фермент — изоэнзимная креатинфосфокиназа, в максимальных количествах обнаруживаемая в мозге (в отличие от двух других изомеров — мышечной и сердечной — с их соответствующими полосами хроматографии), находится в сыворотке только при ХПН, наиболее постоянно начинаясь с креатининемии (318 мкмоль/л), и отсутствует в сыворотке больных с ОПН. У больных ОПН с креатининемией выше 663 мкмоль/л креатинфосфокиназа не выделяется. Источник фермента при ХПН неизвестен; им не могут

быть почки, поскольку реакция остается положительной у больных после бинефрэктомии. Наиболее правдоподобно связывать его происхождение при хронических заболеваниях почек с тканью нейронов, поскольку центральная нервная система и периферические нервы содержат наибольшие количества фермента, что дает основания связывать феномен с периферической нейропатией больных с уремией [Wesselye S. et al., 1977]. Понятно, что и другие трофические изменения различных систем, страдающих при хронической уремии, могут найти свое отражение при соответствующих специальных исследованиях, например путем обнаружения накопления радиоактивного элемента сцинтиграфически как раннего признака остеонекроза головки бедренной кости, развитию которого, правда, могут способствовать терапия КС и другие факторы [Dumler F. et al., 1977].

Методом ~~ранней~~ диагностики почечной недостаточности может, видимо, быть определение задержки микроэлементов меди, марганца в форменных элементах крови, плазме (а также содержание в моче), устанавливаемое с помощью нейтронно-активационного анализа [Горовенко В. И., 1980]. Можно добавить, что частой причиной ХПН является поликистоз — двустороннее заболевание, чаще встречающееся у мужчин, рано и надежно устанавливаемое щадящим методом эхографии, с одновременным поражением печени и, более редко, поджелудочной железы. Болезнь сопровождается медленным нарастанием азотемии, прослеживаемым, например, в течение 8 лет, но с частой водно-солевой декомпенсацией, требующей корригирования, и артериальной гипертонией, поддающейся лечению, а также с разнообразными осложнениями урологического характера. Информативна пальпация живота.

Ввиду нередких ошибок, недооценки ХПН при хорошем самочувствии больных чрезвычайно важно не органичиваться анализом мочи на белок, а при следах его или полном отсутствии протеинурии не считать исключенной латентную патологию почек. В добавление к определению протеинурии следует хотя бы делать анализ крови на креатинин.

Распознавание острого ГН, как и терминального, может наталкиваться на совершенно исключительные казуистические трудности, которые клиницисту и прежде всего нефрологу, конечно, должны быть известны. Понятно, что распознавание острого ГН без изменений в моче остается исключительно трудным без биопсии почек; особенно трудна диагностика острого ГН при наличии поражения сердца, у пожилых лиц с возможностью склеротической артериальной гипертонии. С таким же трудом у них выявляется затяжной септический эндокардит,

Больной 45 лет поступил с отеками и конгестивной сердечной недостаточностью. Высокий титр антистрептококковых антител (антистрептолизин-0 до 1250 единиц) подсказал возможность постстрептококкового ГН. За все 22 дня пребывания в клинике гематурии, протеинурии и цилиндрурии не наблюдалось. Биопсия почки подтвердила наличие острого пролиферативного и

экссудативного ГН. Можно предположить, что особенности центральной гемодинамики — гиперкинетического гиперводемического типа с преобладанием неносной гипертонии, нормальной скоростью кровотока, эффект лазикса позволили бы в данном случае без биопсии приблизиться к правильному диагнозу.

Второе наблюдение более чем 100-летней давности относится к клинике С. П. Боткина. Больной с «последовательной уремией при паренхиматозном нефрите» — иллюстрация потенциального состояния, «где припадки сопутствующих поражений легких, сердца, плевры и околосердечной сумки резко выступают на первый план и совершенно изменяют существенные признаки почечного страдания, так что распознавание последнего при жизни делается невозможным».

Больной 27 лет несколько месяцев страдал повышенной жаждой, полиурией (мочи 3,6 л/сут, относительная плотность 1,010) с большим количеством белка, фибринными цилиндрами, усеянными мелкозернистой массой и эпителием мочевых канальцев, а также эпителиальными цилиндрами, наполненными эмульсивным жиром. Отмечались головная боль, судороги. Отеков никогда не было. Кожа и видимые слизистые оболочки бледны и вялы, мышечная система вялая. Верхушечный толчок в шестом межреберье, акцент второго тона на аорте. Поносы, рвота, олигурия с низкой относительной плотностью мочи. За 5 дней до смерти исчезли почти все характерные признаки заболевания почек и распознавание стало почти невозможным. Сопорозное состояние, бред, судороги. Выделение мочевины прогрессивно падало. За 3 дня до смерти белок не выявлялся никакой реакцией, мочевины за сутки 5 г. Данные вскрытия: «сердце плотно, увеличено в продольном диаметре, правый желудочек в виде придатка, стенки левого резко утолщены, полости нормальной величины, клапаны не поражены. Почки уменьшены, преимущественно левая, поверхность зернистая.

Понимание такой премортальной альбуминурии не легко дается, как и ряд других почечных феноменов, например развитие НС при кавапочечной гипертонии и растяжении почечных сосудов.

Может представить трудность правильная ориентировка в распознавании уремии по отдельным показателям азотемии. Таково следующее наблюдение.

Больной проводил лечение голодом в самой строгой форме в течение целого года, причем в последний месяц рацион содержал 2 г растительного белка и 193 кДж в день. За год больной похудел на 25 кг (с 73 до 48 кг), азот мочевины крови стал 90 ммоль/л, общий протеин 33 г/л, глобулины 16,2 г/л, креатинин 61,9 мкмоль/л. АД 100/55 мм рт. ст., поперечник сердца 8,5 см. Спустя месяц нормального питания белок крови 40 и 25 г/л, азот мочевины 14 ммоль/л, креатинин 79,6 мкмоль/л (повышение креатинина за счет нарастания мышечной массы), АД 130/85 мм рт. ст., поперечник сердца 12 см.

Аналогичные показатели азотемии — высокий азот мочевины и нормальный, соответствующий обмену мускулатуры, креатинин — наблюдались у другой «больной», из каких-то соображений питавшейся практически исключительно мясом.

Наконец, в третьем нашем наблюдении у 20-летней больной периодической болезнью, поздно распознанной и леченной первоначально в связи с диагнозом узелкового периартериита кор-

тикостероидами, быстро развился амилоидоз с массивной инфильтрацией тонкого кишечника, малабсорбцией, падением диуреза, клиренсом креатинина 7 мл/мин, креатинином плазмы 707 мкмоль/л и азота мочевины 9 ммоль/л. У больной имелся спонтанный (вернее все же акцелерированный преднизолоном максимально массивный амилоидоз кишечника) «лечебный» перфузионный кишечный диализ, применявшийся и как лечебный метод в прошлом в клинике Hamburger.

Даже самые элементарные признаки нефрита известны уже давно и вновь выявляются в наше время. Таковы отеки голеней, которые описывал В. Ф. Поляков (1916) как по существу не имеющие значения для распознавания ни патологии почек, ни патологии сердца у больного 50 лет: «Что касается отеков, то их локализация именно от ступней до колен, не выше, наводит на мысль о возможности механического их происхождения от расширения вен, вследствие долгого стояния или усиленной ходьбы. Наш больной мало бывает на ногах, ведет сидячий образ жизни и при исследовании не находим характерных узлов расширенных вен». Интересна приводимая Р. White и Н. Donovan (1967) интерпретация, появившихся у 105-летнего пациента после простудного заболевания, отеков ног, которые прошли, когда кардиолог посоветовал больному возобновить обычные прогулки.

В настоящее время пишут о маршевой миоглобинурии в результате не столь форсированных непривычных тренировочных нагрузок у молодых людей. Как известно, миоглобиноплазмии теперь придают значение и как тонкому методу диагностики инфаркта миокарда. Пожалуй, представляет интерес и то, что ортостатическая альбуминурия (протейнурия), как было известно уже в начале века, исчезала при ношении обуви на толстой подметке и даже при ношении корсета.

Нефролог должен уметь правильно распознавать ОПН, при этом не только при наличии классических этиологических факторов, но и при аналогичных состояниях внутренней патологии — некрозах поджелудочной железы, печени на почве алкоголизма, НВ₂-инфекции, анаэробного сепсиса с бактериемическим шоком и анурией, обширных сосудистых катастроф и особенно также лекарственных нефритов с весьма различными механизмами поражения почки, в том числе у выведенных из анафилактического шока и недостаточно подвергающихся исследованию больных, поскольку чаще всего обсуждается нефротоксическое действие ряда антибиотиков при условии почечной ретенции. При обслуживании этих больных, в отделениях неотложной терапии и реанимационных установках от нефролога, терапевта, врачей и бригад неотложной помощи требуются достаточные знания и быстрая ориентировка.

В основе ОПН чаще всего лежит ишемический некроз канальцев с быстро нарастающей азотемией как следствие избыточного катаболизма белка тканей травматического, ишемического

происхождения, септической инфекции. При этом состоянии возможно нарастание азота мочевины до 356 ммоль/л, а креатинина до 44,2 мкмоль/л — 177 мкмоль/л в день, часты водно-солевые перегрузки с отеками, конгестией легких и гипонатриемией при избыточном приеме воды в добавление к эндогенному образованию 400 мл воды в день. Масса тела больного уменьшается на 1 кг в день. Резко повышается калиемия из тканей, увеличивается риск фибрилляции желудочков, остановки сердца, вялого паралича сердечной мускулатуры.

В отношении сульфаниламидов уже в 40-х годах были известны разнообразные токсико-аллергические поражения и в отсутствие обструктивной кристаллурии: плазматически-эозинофильные и гигантоклеточные инфильтраты в клубочках, межпочечный серозный нефрит с анурией, диффузный гипертонический ГН, гиперергические васкулиты и даже развитие узелкового периартериита [Тареев Е. М., 1958]. Большой раздел в этой монографии впервые посвящен преимущественно обратимым (реверзибельным) или летальным в острой фазе «острым токсическим или инфекционным поражениям почек», главным образом терапевтическим заболеваниям, в большинстве устраняемым несложной консервативной терапией, например меркузал при пуэрперальном анаэробном сепсисе с анурией, и не дающим исхода в хронические заболевания (и, следовательно, без риска необходимости в финале болезни применения гемодиализа или пересадки почки).

Однако в последнее время (с половины 70-х годов) обращается серьезное внимание на значительно возросшую, несмотря на все современные возможности лечения, летальность при ургентной острой терапевтической уремии — до 58%, т. е. превышающую летальность при острой уремии — травматической, сосудистой, обширных оперативных вмешательствах и, что тем более необычно, на высокий процент исхода в ХПН (около 10% всех переживших острую фазу), иногда требующий повторного диализа, главным образом за счет не острого канальцевого некроза, а более сложных сосудисто-клубочково-интерстициальных поражений [Richet G. et al., 1980].

Нефролог должен уметь правильно распознавать острые тубулоинтерстициальные поражения с некрозом почечных сосочков типа фенацетиновой почки и аналогичных эффектов ацетилсалициловой кислоты, анальгина и других анальгетиков.

Дифференциальный диагноз собственно гипертонической болезни в настоящее время имеет несколько меньшее значение ввиду редкости злокачественной гипертонической болезни и практически отсутствия мочевых признаков и почечной недостаточности при артериальной гипертонии пожилых (доброкачественная гипертония). С другой стороны, широкое внедрение аортографии и других, частично инвазивных, методов позволяет надежно выявлять реноваскулярные варианты. Артериальная гипертония больных терминальным хроническим нефритом

обычно менее упорна, реже вызывает тяжелую — глазную симптоматику и гипертонические кризы. Конечно, есть еще ряд болезней, обуславливающих состояние гипертензии: узелковый периартериит, склеродермическая почка, свинцовое отравление, стероидная гипертензия, феохромоцитома и др.

Хорошо и давно известна артериальная гипертензия и почечная недостаточность при хроническом склерозирующем пиелонефрите. Все же частота бактериального пиелонефрита, диагностируемого квалифицированными урологическими учреждениями, колеблется значительно. Диагноз же пиелита в практике врача-терапевта часто основывается на общем впечатлении, болевой симптоматике, наличии пиурии и др. Даже такие болезни, как поликистоз, опухоль почек, могут не устанавливаться в стационаре и впервые выявляться на вскрытии, после того как больные проходили повторные обследования при обсуждении вопросов трансплантации почки и т. д.

Своеобразно поражение почек в отсутствие протеинурии или патологического мочевого осадка, но с гипостенурией и прогрессирующей уремией при семейном нефронофтисе. При пиелографии обнаруживается поражение чашечек и равномерное сморщивание почек.

Интересно отметить, что снижение кровоочистительной функции почек происходит и при дистрофических состояниях организма, например при пернициозной анемии, как это отмечалось в начале века: «бросалась в глаза светлая окраска и низкий удельный вес мочи» [Педенко А. К., 1903]. При изучении в нашей клинике 30 больных пернициозной анемией [Штернберг Д. Б., 1945] на высоте анемии отмечалась гипостенурия с никтурией, у $\frac{1}{3}$ больных — повышение остаточного азота до 43,6 ммоль/л; в период ремиссии относительная плотность мочи достигала 1,020—1,026. Типичны также показатели очищения крови от мочевины, например у 40-летней женщины: при Hb 2,87 ммоль/л — 14% нормы, при Hb 6,58 ммоль/л — 113% нормы, а также гемодинамические сдвиги — при ремиссии нарастает масса крови, увеличивается магnezиальное время (в направлении к норме), ранний и весьма надежный показатель улучшения состояния больных. Трудно, однако, во всех перечисленных изменениях видеть определенные «поломы» организма. Смерть больных в прошлом была связана с кровоизлиянием в мозг, т. е. не с заболеванием почек. Поразительна эффективность и быстрота переключения приспособительных реакций. Бедная форменными элементами кровь при сохранении осевого тока их в капиллярах благоприятствует величине КФ.

С тех же позиций можно подходить и к пониманию функциональной недостаточности старческой почки. Можно ли по почке определять возраст человека, как о нем принято судить по возрасту артерий? И. В. Давыдовский возрастной атеросклероз считает не болезнью, а биологической закономерностью (сходство с биоморфозом в противоположность патоморфозу) [Виг-

ger M., 1960], аналогичной, например, седине. Но ведь и поседеть можно «за ночь». Хорошо теперь изучен «акцелерированный атеросклероз», «болезнь голода» фашистских концлагерей, перечеркнувшие все догмы атерогенной диеты. Но ведь старческая почка справляется с задачей очищения крови (нормальная креатининемия) при том образе жизни, который индивид ведет к старости. Н. Д. Стражеско в работе «Об особенностях проявления и течения болезни у стариков» (1940) подчеркивал, что критическим для развития атеросклероза является возраст 50—70 лет. Он указывал, что если у человека старше этого возраста не имеется атеросклеротических изменений в аорте и коронарных сосудах, то в дальнейшем они уже не образуются и фиброз сосудов и миофиброз сердца развиваются чрезвычайно медленно. P. D. White (1951) показал, что степень коронарного склероза относительно быстро увеличивается после 30 лет и достигает максимума между 50 и 69 годами. В возрасте 80 лет и старше артериальное давление у практически здоровых мужчин составило 136—142/74—77 мм рт. ст., а у женщин — 137—153/73—78 мм [Чеботарев Д. Ф., 1978]. Вероятно, и здесь приспособительные механизмы имеют ведущее значение в достаточной (удовлетворяющей потребности организма) кровоочистительной функции старческой почки.

Диагностика активного заболевания, обоснованность этого диагноза, показанность специфического патогенетического лечения — весьма ответственные моменты. Примером является состояние декомпенсации деятельности почек, очевидное, например, при выраженном НС. Однако и здесь более надежной опорой является воздействие на этиологический фактор, его устранение, чем необоснованная кортикостероидная и иммунодепрессивная терапия (имеется в виду, в частности, возможность развития НС при кавапочечной венозной гипертензии, опухолях, амилоидозе). Возможно, что протеинурия или другие наши критерии активности ГН не так близки к специфической активности воспалительного процесса. Остается нерешенным вопрос: лихорадка, высокая СОЭ, высокий α_2 -глобулин, даже LE-клетки, — говорят ли они об активности мембранозного ГН как такового или зависят от нераспознанного, нередко своеобразно протекающего туберкулезного поражения, кандидоза, пневмококкового перитонита, или от непереносимости распространенного антибиотика.

Исчезнувшие в период претерминальной уремии LE-клетки в крови больной волчаночным нефритом могут вновь появиться после, например, месяца удачно проводимого гемодиализа, однако может ли быть расценено это повышение активности основной болезни как недостаток лечения, когда одновременно, очевидно, повысится иммунный ответ и на любую инфекцию. Другими словами, оценка активности ГН, активности болезни в целом, может быть произведена на основании глобального постоянного изучения больного, его реактивности на добавочные, под-

ключаемые антигены, но это трудно делать по однажды заданной шкале различных по своей ценности показателей.

Среди сочетанных болезней, осложнений выделяются и синдромы не столько «переходных», «перекрестных» заболеваний, сколько формирующихся как бы попутно основной болезни или не столь активных сателлитов, например когда при основной болезни — амилоидозе — инфильтрация амилоидом слюнных и слезных желез дает картину сухого синдрома или у другого больного — синдрома запястного канала, либо при миеломе та же амилоидная инфильтрация синовиальной ткани может симулировать ревматоидный или иной воспалительный артрит.

Диагноз болезни, как нозологической формы не может ограничиваться только морфологической характеристикой, даже если подобный диагноз «мембранозной гломерулопатии» и был признан в случае неблагоприятного исхода полностью совпадающим с заключением патологоанатома. Диагноз должен быть основанием для лечения и профилактики индивидуального больного.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Хотя при многих заболеваниях почек, особенно хронических, при которых в моче содержится много белка, не удается, как и во времена Bright, существенно повлиять на течение болезни, однако можно назвать и значительные успехи в области современной нефрологии, в некоторых отношениях превосходящие перспективы продления жизни или полного излечения, доступные в других крупных разделах внутренних болезней. Необходимо научить врачей конкретным приемам распознавания и лечения болезней, чтобы успешно осуществлять эти возможности. Учреждения, ответственные за подготовку врачей, за организацию лечебно-профилактической нефрологической службы, представители социальной гигиены должны проникнуться значимостью нефрологии в наше время.

Совершенствование активной терапии больных с острыми, угрожающими жизни проявлениями болезней почек и терминальной почечной недостаточностью происходит постоянно. Новейшие антигипертензивные средства (инфедипин, каптоприл) оказывают особенно активное и глубоко направленное действие. Нельзя закрывать глаза и на то, что ряд достижений в практической нефрологии, как и в других областях терапии, продолжает основываться на эмпирии или возрождении старых, даже античных, знаний.

Показано, что инфузия плазмы, resp. обменное ее переливание [Whitworth J. et al., 1978], обладает антигипертензивным свойством при злокачественной гипертонии у больных склеродермией и гемолитически-уремическим синдромом за счет, как полагают, восстановления дефицитного плазменного фактора, стимулирующего простаглантинную активность (простагландин-2) [Remuzzi G., 1980]. Подобные открытия позволяют отка-

заться от еще недавно довольно широко применявшейся бинифрактомии у больных как героическая мера для сохранения жизни и, следовательно, пожизненного перевода их на гемодиализ (жизнь на шунте или с донорской почкой, например для борьбы с неустранимой иными путями тяжелой артериальной гипертензией на диализе).

Приводим пример. У больного 56 лет, страдавшего склеродермией с обратимой почечной недостаточностью на фоне тяжелых гипертонических кризов (АД 300/150 мм рт. ст., только благодаря сочетанию инфедипина (антагонист кальция и артериолярный дилататор) и инфузий плазмы восстановилось нормальное АД, также как уменьшилось поражение кожи. Общее состояние оставалось отличным при АД 130/60 мм рт. ст. и 1½ года спустя [Ponticelli C. et al., 1980].

Весьма впечатляюще, как и в других областях патологии, успехи хирургии: например филигранная операция удаления опухоли на выделенной почке с последующей реимплантацией этой собственной почки больному. У другого 55-летнего больного внезапно произошла окклюзия почечной артерии на 2 см от аорты на почве «липидного нефроза» 20-летней давности с полной сохранностью до того функции почек (креатининемия 88 мкмоль/л, КФ 126 мл/мин). Введение стрептокиназы непрерывно в течение 3 сут через артериальный катетер, а затем гепарин, дикумарин вернули (неполноценную) васкуляризацию пострадавшей почки, однако со сморщиванием ее, худшим выделением ею краски и общей КФ через полгода 77 мл/мин [Montes T. et al., 1979].

Передки случаи «драматического» улучшения состояния больных, как в нашем наблюдении, относящиеся к первым годам применения гемодиализа; 20-летней больной геморагическим васкулитом и бурно прогрессировавшим злокачественным нефритом (КФ 5,7 мл/мин, креатининемия 1114 мкмоль/л, АД 230/140 мм рт. ст., почти полная потеря зрения вследствие отека и множественных гемо- и плазморагий сетчатки, внезапная ее отслойка справа (VD=0,03 и VS=0,08). Уже после первых сеансов гемодиализа больная, не видевшая раньше стоящих даже рядом врачей и родных, смогла читать, писать и обслуживать себя, АД 140/90—170—100 мм рт. ст. (за 15 мес проведено 150 сеансов диализа).

В то же время нельзя недооценивать и принципиальную ограниченность этого самого распространенного метода лечения терминальной почечной недостаточности. Искусственная почка, этот, грубо говоря, как бы искусственный клубочек, первая фаза очищения крови с потерей организмом при гемодиализе аминокислот, глюкозы и всего ценного, что подчеркивает огромную роль деятельности канальцев, определяющую селективность очищения крови почкой. Современный перитонеальный диализ при некоторых условных преимуществах ведет к еще большей трате организмом ценных химических веществ.

Эта возможность замсны органа, конечно, несравненно выше, например «железных легких», которые все же сохраняли людям жизнь, в казуистических случаях даже сроком до 13 лет.

Лечащий врач — терапевт, нефролог, несущий всю ответственность за судьбу больного, должен четко представлять все трудности и условности назначаемого индивидуального курса лечения. Патолог физиолог, фармаколог и другие специалисты медицины-теоретики далеко не всегда могут дать правильный совет,

поскольку они недостаточно знают конкретных терапевтических больных, все сложные ситуации современной клиники.

Нельзя, например, всегда стремиться привести функциональные показатели к средней норме. Адаптивные проявления (самогенез!) могут оказаться присущими кажущейся бесспорно прямой патологии. Так, ошибкой было бы думать, что переливанием крови легко повысить эффективный почечный плазмоток у больного анемией на почве ХПН: с повышением показателя гематокрита почечный плазмоток может даже фактически снизиться. В том же направлении может действовать и повышение вязкости крови. В эксперименте почечный плазмоток, редуцированный односторонней нефрэктомией на $\frac{3}{4}$, снова повышается после снижения гематокрита кровопусканием с заменой крови соевым раствором [Finkle A. et al., 1962]. Заготовка собственной крови уремика (или «предуремика») в целях использования позже на диализе или при трансплантации может рассматриваться с учетом тех же закономерностей. Быстрое снижение гиперкалиемии путем обменных смол или диализа у больных на диализации опасно из-за риска миокардиальной недостаточности. Также снижение ацидоза у больных с гиперкалиемией подщелачиванием — может вызвать судороги, поэтому оно должно сочетаться с дачей солей кальция. Снижение артериальной гипертензии при ХПН грозит уменьшить уже сниженный почечный кровоток.

Врачу, клиническому фармакологу всегда хочется оценивать предлагаемые, обсуждаемые мероприятия как лечение более высокого ранга — этиологическое или по крайней мере патогенетическое, но не элементарное симптоматическое. Между тем симптоматические средства, отвлекающие и т. д. могут давать несомненный и непосредственный благоприятный эффект; кроме того, переносимость их обычно хорошая. Нельзя также отрицать, что у ученых остается все еще большая тяга ко всем новым панацеям, как это было, например, с сульфаниламидами, пенициллином и другими антибиотиками, КС, иммунодепрессантами, а теперь с левамизолом. Иммунодепрессанты, а также КС надо назначать, только твердо убедившись, не приводит ли болезнь сама (паразиты, особенно глисты и вирусы) или физиологическое состояние больных (беременность и др.) к нарушению иммунного ответа против средней нормы. Роды, подобно отмене КС, могут обострить аллергические, аутоиммунные заболевания, а беременность, как и вирусные инфекции может облегчить течение ревматоидного артрита. Особенно выражено стремление ученых, врачей к лечению левамизолом. Из-за побочных реакций при лечении больных ревматоидным артритом левамизол пришлось отменить у 32%, полностью неэффективным он оказался у 26% и эффективным — у 42% больных. «Применение левамизола при ревматоидном артрите продолжает носить отчасти экспериментальный характер» [Сигидин Я. А., Цветков Е. С., 1980]. В ранних публикациях положительный клинический эф-

эффект левамизола при ревматоидном артрите не сопровождался ожидавшимися теоретически иммунными сдвигами аналогично отсутствию иммуноглобулиновых сдвигов при блестящем клиническом действии в первых же испытаниях кортизола и АКТГ на больных ревматоидным артритом и СКВ по предложению Р. Непч (1949).

В борьбе с поллинозами А. Д. Адо горячо рекомендует ту же терапию при высоком уровне IgE сыворотки во время обострения. Фактически, по другим данным, у всех больных сенной лихорадкой во время цветения трав IgE оказываются повышенными; такими же они оставались и при лечении КС больных, уже выздоровевших от аллергического ринита, конъюнктивита. Лечебный эффект оказался не патогенетическим, а симптоматическим.

Описан хороший клинический результат плазмафереза при молниеносном ГН с обилием полулуний и наличием циркулирующих антител к базальной мембране клубочковых капилляров — «антительный» нефрит [Harmer D. et al., 1979], но не менее эффективно оказалось применение плазмафереза у 44-летней больной без циркулирующих противополопочечных антител и иммунокомплексов и, кроме того, при анурии и гистологически сплошном поражении всех клубочков [Neilson E. et al., 1980]. Конечно, имеет существенное значение основная причина болезни, как, например, затяжной септический эндокардит, при обычном лечении которого может наступить обратное развитие амилоидоза и далеко зашедшей почечной недостаточности, когда значительное исходное морфологическое поражение органа не означает обязательно мрачного прогноза.

Лечение часто оказывается симптоматическим или основанным на внушении, авторитете личности врача. Таких примеров много описано как в отечественной [Манассеин В. М.] так и зарубежной [Abrams A., 1910] литературе.

Иглорефлексотерапия, заимствованная из Восточной медицины, резко повышает уровень эндорфинов сыворотки, что обеспечивает двойной слепой контроль в фармакотерапии.

Следует упомянуть и о возможности переоценки испытуемого препарата, если недостаточно считаться с существенной фоновой или базисной терапией, как было в отношении предупреждения отторжения трансплантата почки дипиридамолом (назначавшегося, однако, вместе с антикоагулянтами) в работе столь компетентного автора, как Р. Kincaid-Smith (1969), давшей блестящий (даже «анекдотический») результат, не достигнутый в контрольном применении одного антиагреганта.

При оценке противопоказаний или необходимости снижения доз против фармакопейных при лечении нефрологических больных антибиотиками и другими активными медикаментами фармакологи исходят главным образом из наличия и степени выведения их почками у данного больного [Кудрин А. Н. и др., 1980].

Фармакологи далеки от того, чтобы представлять, что больший вред при любой болезни приносят не те лекарства, которые в опытах на здоровых животных сильнее повреждают данный орган, а то состояние организма, его чувствительность в данный момент к любым посторонним раздражителям, на которые вообще человеческий организм способен ответить, как учил И. Е. Дядьковский и в чем убеждаются сейчас. Это может быть антибиотик в безвредной дозе или экстракция зуба, или, казалось бы, показанная вакцинация, например при какой-либо эпидемии, это может быть также банальная (падение с лестницы) или операционная травма, особенно закрытая травма черепа, или психический стресс. Даже гемотерапия в любых ее видах (гемотрансфузия как панацея, аутогемотерапия и др.) может причинить неожиданный вред. Уже почти полвека назад М. П. Кончаловский (1935) перечислял студентам противопоказания к гемотерапии в различных ее видах: «Астматики, аллергики, лица, бурно реагирующие на оспопрививание, вакцинации, инъекции сывороток и страдающие крапивницей, плохо переносят трансфузию». В первой половине века таких больных было меньше. Инфекции протекали тяжело и кончались или смертью или выздоровлением. Нефритическая, как и ревматическая («красная») ангина, после которой разгорается «аллергический пожар» с нефритом или ревматизмом, не подавлялась антибиотиками. Теперь при все большем числе болезней возникает также опасность, что и при астме и крапивной лихорадке. Слова J. Hamburger (1979) как бы перекликаются с приведенными выше высказываниями советского корифея медицины: «Вакцинация, как и всякая инъекция чужеродного белка, экстракция зуба и т. д. у больных, казалось, со стабилизированным хроническим нефритом может вызвать резкое обострение; мы видели, например, после антифолларифозной вакцинации быстрое течение со смертью через немного месяцев. Строгим правилом должно быть запрещение (проскрипция) любой вакцинации из-за опасения развития в ближайшие месяцы смертельного исхода у всех протеинурических больных».

Запретными лекарствами для больного с протеинурией (т. е. «брайтика» — каждого больного с выделением белка в моче за счет воспалительного процесса в паренхиме почек) могут быть очень многие средства в обычной фармакопейной дозировке. Отсюда понятно то большое «клиническое правило», что при разных, даже, казалось бы, близких болезнях одно и то же лекарство или иное лечебное и диагностическое вмешательство может действовать различным образом, например преднизолон при ревматоидном артрите и при СКВ.

Фармаколог не всегда подготовлен к тому, чтобы дать конкретный совет клиницисту из-за недостаточной близости к конкретным больным. «При воспалении клубочков (нефрит) и развитии дистрофических явлений в эпителии мочевых канальцев

(нефроз) происходит уменьшение выделения лекарственных веществ с мочой. В связи с этим при заболеваниях почек назначают уменьшенные дозы лекарственных препаратов» [Кудрин А. Н., 1977]. В действительности при «нефрозе» выделительная функция почек в принципе повышена, а не понижена; вследствие снижения протейнемии (альбуминемии, в частности) лекарства циркулируют в крови в большем количестве против нормы в свободном состоянии и выделение их почками еще более повышается, особенно при нередко наблюдаемом одновременном поражении печени, когда, например, выделение акрихина уже в первые сутки в 3—4 раза превышает норму [Тарев Е. М., 1958].

Клинический опыт показывает, что длительное лечение КС ведет у больных ревматоидным артритом к развитию лимфолейкоза. По данным литературы, у пожилых больных СКВ с возникновением болезни после 65 лет при обычно применяемом лечении КС и иммунодепрессантами причиной смерти пяти из 6 больных оказалась злокачественная опухоль. Указания фармакологов опять же далеки от жизни: «Бластомогенное (канцерогенное) влияние лекарственных средств практически исключается, так как они применяются в течение небольшого времени. Для развития злокачественной опухоли у человека требуется прием этих препаратов несколько лет и даже десятилетий» [Кудрин А. Н., 1977]. В учебнике патологической анатомии [Струков А. И., Серов В. В., 1979] правильно говорится об установлении определенной связи между интенсивным иммунодепрессивным лечением и учащением опухолей в группе лечившихся больных.

Лекарства, произвольно подобранные, по-видимому, чаще применяемые при лечении больных ГН, перечисляем ниже, разбросаны по разным отделам фармакологии, частично с краткими ссылками на успешное применение их врачами при ГН, но, как правило, без систематического изложения (даже кратких положений) возможных механизмов действия при ГН. В отношении многих препаратов приводятся последние данные о подавлении синтеза воспалительных медиаторов, в частности простагландинов. Широко описываются мочегонные средства, находящие одинаково широкое применение и в кардиологии (в первую очередь как депрессорные). Собственно повышающие выделительную функцию почек лекарства, в частности при почечной недостаточности, едва ли существуют. Не относится к ним и леспенефрил, которого следует полностью избегать, как и многих других, казалось бы индифферентных средств при назначении, например, при после гриппозной астении витаминов группы В [В₆, В₁, В₁₂], апилака и др., которые не принося иной пользы, могут вызвать анафилактический шок. Следует напомнить, что сердечный эффект мочегонных достигается подавляя дифференцированную деятельность канальцев и тем снижая приток к сердцу венозной крови и сердечный выброс.

В то же время, о чем почти не упоминается, бóльшая часть ходовых средств нефрологической клиники снижает в той или иной степени выделительную функцию почек и у здоровых лиц. Следовательно, возможный положительный эффект связан с другими механизмами, перекрывающими их сомнительное прямое влияние на почки.

Многие лекарства, например, сульфаниламиды, хорошо переносившиеся в первые годы применения (присыпки ран, полостей), а также пенициллин, позже оказавшийся королем аллергических реакций, но вначале безвредный, с одной стороны, со временем проявили большую «лекарственную патологию», приводя к узелковому периаартериту, волчанке, к очень разнообразным, но менее ярким поражениям органов («сульфачка», «сульфаанемия» и т. д.), с другой — оказались способными хорошо действовать на серьезные осложнения нефрологических больных, как показывают примеры ранних наблюдений.

Так, 19-летний больной амилоидозом за 3 мес получил 4 курса лечения сульфаниламидами (всего 88 г), оказавшими хорошее действие на осложнения: лимфангоит, острый колит, пневмонический очаг, тромбоз бедр. На последнем этапе лечения за короткий срок отмечены потеря около 10 кг отечной жидкости и снижение протеинурии с 30 до 0,3%. Другой 54-летний больной острым военным ГН с холодowymi изоагглютинами перенес экзартикуляцию гангренозных ногтевых фаланг (применял 40 г сульфидина). Быстро наступило полное выздоровление. Также 5 больным различными инфекциями (затяжной септический эндокардит, абсцесс легких и др.) с кристаллурией, в одном случае с олигурией, успешно проведено лечение с форсированным диурезом (глюкоза внутривенно) и подщелачиванием мочи [Тарев Е. М., 1958].

В литературе последних лет приводятся сообщения с пессимистической оценкой современной лекарственной терапии ГН. Так, указывают, что добавление к преднизону азатиоприна давало не лучшие результаты, чем лечение одним преднизоном, а последний не намного улучшал течение болезни по сравнению с большими, не получавшими лекарственной терапии. G. Booth и G. Aber (1970) получили одинаковые результаты у 28 больных хроническим пролиферативным ГН, леченных азатиоприном или циклофосфамидом, по сравнению с нелеченой группой.

При обследовании 149 взрослых и детей с хронической болезнью почек, разнообразными клиническими проявлениями и морфологией не было отмечено значительного благоприятного влияния на клиренс креатинина или протеинурию 8-недельного или более длительного лечения азатиоприном с преднизолоном в невысокой дозе. У всех больных протеинурия превышала 1 г/сут, а клиренс креатинина — 20 мл/мин; среди леченых отмечено больше смертей в связи с прогрессированием поражения почек [Controlled trials, 1971]. В основе этих парадоксальных результатов могли лежать разные факторы. Наиболее вероятным и весомым нам представляется недостаточное раскрытие этиологии при нозологических формах поражений, знание которой чаще всего имеет решающее значение.

Выше мы уже говорили в разных аспектах о недостаточных контактах медиков-теоретиков с клиницистами, которые, таким образом, не всегда могут реализовать в полной мере руководство и коррекцию практической деятельности врачей. Представители патологии, эпидемиологии, социальной гигиены и организации здравоохранения должны стремиться обеспечивать выявление в широком плане дифференцированной заболеваемости контингентов, занятых на производстве, и всего населения. Фармакологи должны активно убеждать в необходимости сокращения лекарств до строго необходимого минимума, будучи сами уверены в минусах полифармации. Главные врачи, лечебно-экспертные комиссии, лечебно-профилактические управления министерств должны осуществлять постоянный контроль за рациональным использованием лекарственных фондов. Кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения должны давать врачам, больным и всему населению правильные установки, помогающие сохранить здоровье, разъяснять недостатки рекламы империалистических фармацевтических концернов, организуемых на высокие прибыли выставки, научные конференции, издательства и т. д.

Среди конкретных задач обучения студента, врача, нефролога и терапевта в первую очередь, которых все еще мало в нашей стране и которым должны быть известны трудности диагностики и лечения заболеваний почек (этиологии, эпидемиологии, в частности, рационального лечения и профилактики ГН), мы считаем наиболее важными следующие: 1) руководствоваться во всех диагностических, лечебных, профилактических, прогностических суждениях, заключениях, мероприятиях клиникой, наблюдением в разные периоды, корригируя на основании изменений течения болезни по возможности всю морфологическую, лабораторно-инструментальную информацию, строго отличая в общей медицинской и специальной литературе значение самого источника, «чаши знаний»;

2) сокращать до минимума (как это иногда ни трудно) число больных «анонимных», «безродных», «идиопатических», больных «инфекционно-аллергическим артритом, миокардитом», «недифференцированным нефротическим синдромом» [Маждраков Г., Попов Н., 1976];

3) сокращать до строго рационального минимума число лекарств, а также небезразличных для больного диагностических, лечебных вмешательств, одновременно как можно больше расширяя рациональные режимные мероприятия;

4) понимать, какими мощными лекарственными средствами врачу дано право распоряжаться, и стремиться глубоко и всесторонне изучить их.

Для каждого хронического больного должен стать правилом тщательный учет всех препаратов (с указанием доз и продолжительности лечения), которые ему когда-либо назначались.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Кортикостероиды. Глюкокортикостероиды, в первую очередь синтетический преднизолон и многие другие, а также аденокортикотропный гормон (АКТГ) описаны в обширной литературе. Для нефрологии важно отметить следующее.

Широкое применение КС обусловлено их десенсибилизирующим, противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Особенно ценно последнее, связанное со снижением синтеза глобулинов в печени (иммуноглобулинов) и подавлением, как считают, клеточного иммунитета. Косвенно о том же говорит благоприятное действие КС при болезнях с высоким потенциалом иммунных нарушений (СКВ, ХАГ, болезнь Сьегрена, Венерера — лекарственная патология), в частности изменившее судьбу больных волчаночным нефритом. В последнем примере имеют значение такие свойства КС, как подавление образования антител и иммунных комплексов, способность стабилизировать лизосомные мембраны, влияние на миграцию лимфоцитов, проницаемость клубочковых капилляров, подавление воспаления.

Чаще, по-видимому, благоприятный и даже поразительный клинический эффект ограничивается противовоспалительным и десенсибилизирующим действием при липоидном нефрозе детей и подростков, когда улучшение не так редко наступает и самопроизвольно и реже под влиянием других второстепенных вмешательств. Даже при СКВ противовоспалительное действие КС может быть выражено в большей степени, чем собственно иммунодепрессивное, например снижение циркулирующих антинуклеарных факторов — в большей степени от уменьшения воспалительной активности и тканевой деструкции, чем от непосредственного влияния на уровень антител. У тяжелобольных содержание антител к нативной ДНК или антинуклеарных факторов после лечения КС даже повышалось.

Однако ударные дозы метилпреднизолона (урбазона) — до 1 г одномоментно внутривенно короткими циклами («пульс-терапия») наряду с выраженным клиническим эффектом сопровождаются и значительным снижением антител в крови (Ig), иммунных комплексов и т. д. (такое лечение принято как лучший метод борьбы с отторжением пересаженной почки в трансплантологии, что подкрепляет иммунодепрессивные возможности КС).

При устойчивой артериальной гипертонии при высокой активности болезни, когда большие дозы КС не рекомендуются, возможна ударная терапия метилпреднизолоном или лечение цитостатиками в сочетании с малой дозой КС. Лечение цитостатиками вместе с КС с подсобной, страхующей состав крови и т. д. ролью КС (в дозах не более 10—15 мг преднизолона), обосновано и в ряде других состояний большой почечной патологии.

Успех лечения КС зависит не только от правильной оценки показаний и противопоказаний к их назначению, но и от величины дозы, которая обычно составляет 1 мг на 1 кг массы в течение 2 мес с постепенным снижением и переходом на длительную поддерживающую терапию.

Очень мало имеется точных сведений о механизмах действия, положительных эффектах таких широко применяемых в нефрологической клинике средств, как КС. Такую наиболее дифференцированную схему показаний и противопоказаний, механизмов действия КС при типовых болезненных формах составили Н. А. Мухин и соавт. (1981), однако и эта схема не охватывает всех нозологических форм, при которых назначение КС может иметь практически важное значение.

КС могут усиливать протеинурию («steroid-dependent proteinuria») и эритроцитурию, способствуют тромбозам, васкулитам, иногда снижают функцию почек. Известны тяжелые неблагоприятные проявления лечения КС, связанные отчасти с их прямым иммунодепрессивным действием, — падение противоинфекционного иммунитета, развитие стероидного туберкулеза, обострение паразитарных и вирусных инфекций. При лечении КС могут развиваться снижение функциональной полноценности печени, неустойчивость стрессовых регуляций при возможном возникновении атрофии коры надпочечников, поражение мышечной, костной, соединительной ткани с плохим заживлением ран, общая дистрофия с развитием и другой симптоматики болезни Иценко — Кушинга, тяжелый синдром отмены. Необходимость нередко длительного курса лечения повышает опасность осложнений, поэтому к лечению КС требуются прямые показания.

Следует помнить о возможном амилоидогенном (или акцелерирующем отложении амилоида) действии КС и АКТГ. Сообщения об этом появились в 1952—1954 гг. G. Teilum (1952) описал у больной ревматоидным артритом казуистическое развитие в печени отложений амилоида, достигших к смерти 95% массы органа. В нашей клинике впервые была проделана работа [Сура В. В., Макаренко И. И., 1952], привлекая внимание патологов к ревматоидному амилоидозу. Из 6 больных ревматоидным артритом, умерших за ряд лет в клинике, у 5 смерть наступила от уремии [Тареев Е. М., 1959]. F. Coste и F. Delbarre (1959) привели единичные наблюдения над большими ревматоидным артритом с резким ускорением амилоидоза в результате гормонотерапии; особенно губительны оказались инъекции АКТГ. У 1 больной после 25 мес обычного лечения амилоидоз, констатированный и до гормонотерапии, бурно декомпенсировал и привел к смерти за несколько дней, после того как лечащий врач подключил к кортизону АКТГ-депо, чтобы предотвратить истощение коры надпочечников.

Всякая гломерулопатия, констатируемая у больных, например, ревматоидным артритом без особого лечения или (и тем более) при лечении КС, представляет предамилоидное состоя-

ние. Но едва ли правы авторы, описывающие такую же провокацию амилоидоза после приема КС и АКГГ у больных СКВ, получающих, как известно, особенно массивную терапию КС. Амилоидоз не был обнаружен ни у одного из 350 больных волчаночным ГН, подробно изученных в последние годы при частых биопсиях почки И. Е. Тареевой. Очевидно, предпосылки к развитию амилоидоза заложены глубоко в нозологической форме; это достоверные ее маркеры, возможно, связанные и с генетическими особенностями.

При общей стероидной костно-мышечной дистрофии и до развития протейшурии (или явного амилоидоза) наблюдается как закономерность плохая переносимость курортного лечения (Саки, Евпатория) больными ревматоидным артритом после курсов КС. Амбулаторные больные нередко становятся лежачими. В числе немногих зарубежных авторов А. Veickert (1968) также отмечает эту особенность, а в СССР — педиатр Н. Н. Каладзе из Симферополя. Таким образом, приходится с осторожностью относиться к догме трех этапов лечения РА, СКВ и др.

Грубой ошибкой приходится считать в настоящее время стремление лечить детский (и подростковый) липоидный нефроз, как и люпус-нефрит, без использования КС, так же как, с другой стороны, применять КС для лечения больных амилоидозом или при наличии риска развития этого заболевания. Иллюстрацией к первому положению может служить наблюдение 17-летнего больного липоидным нефрозом, поступившего к нам после 4 мес лечения индометацином, дипиридамом и гепарином в другой клинике и получавшего только 60 мг преднизолона в течение 2 нед, снизившего все основные показатели болезни.

КС противопоказаны при некоторых заболеваниях, особенно глистных (возможно, и вирусных), а также физиологических состояниях (беременность), сопровождающихся спонтанным повышением иммунодепрессивной активности организма как проявлением биологической адаптации паразита и хозяина со снижением трансплантационного иммунитета (и «отторжения» плода). Установлена иммунодепрессивная активность метаболитов определенных стадий трихинеллеза [Свет-Молдавский Г. Я. и др., 1969], обеспечивающая инкапсуляцию личинок паразита и тем самым дальнейшую передачу инвазии.

Особое внимание необходимо уделять трихинеллезу, развивающемуся при использовании в пищу мяса арктических и таежных медведей, и при лечении КС заканчивающемуся смертью [Озерецковская Н. Н., 1969, 1975]. При инвазии *Strongyloides stercorales*, даже асимптомной эозинофилии, в ответ на прием КС развивается тяжелая клиническая картина «кохинхинской диареи» с возможностью даже церебральной диссеминации [Lynne J. et al., 1979]. Тем же механизмом — продукцией вирусами иммунодепрессоров — представляется возможным объяснить благоприятное влияние на ревматоидный

артрит (а также на СКВ) сывороточного гепатита, кори и т. п. [Тареев Е. М., 1965].

В оценке показаний к терапии больных хроническим ГН стероидными гормонами и цитостатиками важным критерием является высокая гломерулярная селективность. Исследование клиренсов различных белков при нефритах, установившее полную идентичность основных мочевых белков сывороточным, позволило к настоящему времени термин «селективность протениурии» считать неточным, а «гломерулярная селективность» или «дифференциальный клиренс сывороточных белков» — более правильным.

Результаты наших исследований позволяют согласиться с мнением других авторов, что метод Сапегон (вычисление индекса селективности) прост и удобен для клинических целей — быстрой оценки функционального состояния клубочкового фильтра и, таким образом, для решения вопроса о целесообразности активной терапии и наряду с этим для контроля ее эффективности. В группе больных хроническим ГН, у которых лечение было неэффективным, а морфологически обнаружены тяжелые поражения клубочкового фильтра, выявлена низкая гломерулярная селективность.

При динамическом изучении индекса селективности, в периоды обострения болезни, а также при сохраняющейся невысокой протеинурии отмечено, что обострению болезни предшествовал переход высокой гломерулярной селективности в низкую, а при благоприятном течении постоянно наблюдалась тенденция к высокой гломерулярной селективности [Адо М. А., Беликова Т. Н., 1974].

Иммунодепрессанты (цитостатики). Иммунодепрессанты (цитостатики), в первую очередь имуран (азатиоприн), в настоящее время находятся в центре внимания при лечении хронического ГН, как и многих других иммунных заболеваний, благодаря способности более определенно подавлять гипериммунные реакции, в частности отторжение трансплантата. Эти препараты применяются чаще в сочетании с необходимыми дозами преднизолон (10—20 мг в день) для противодействия развитию гемцитопений.

При хроническом ГН следует ставить показания к применению иммунодепрессантов и из-за часто высокого артериального давления и сосудистой природы нефрита (вследствие чего стероиды часто противопоказаны), а также на основании данных о предупреждении отторжения пересаженной почки, когда речь идет о сходной иммунной катастрофе с поражением сосудов.

Обострение нефрита, как признается в настоящее время, обусловлено, кроме редких исключений, активацией иммунных механизмов и сопровождается, в частности, появлением в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов, повышением количества В-лимфоцитов (предшественников антителопродуцирующих клеток).

По наблюдениям нашей клиники лечение азатиоприном (как, **впрочем**, и преднизолоном) было более эффективным именно у больных с повышенным уровнем В-клеток.

Больной Е., 17 лет. Диагноз: хронический ГН нефротического типа. На третьем году течения латентного нефрита наступило выраженное обострение с развитием НС (протеинурия 9,6 г/сут, общий белок сыворотки 51 г/л, альбумины 507 мкмоль/л, α_2 -глобулин=17 отн.%, СОЭ 50 мм/ч) и четкими признаками иммунной активности — снижением сывороточного компонента (до 10 единиц), повышением уровня В-лимфоцитов (0,82 г/л при верхней границе нормы 0,3 г/л). При биопсии обнаружен фибропластический нефрит с фиксацией IgG на БМ клубочков. Назначение азатиоприна (200 мг/сут) уже через 2½ мес привело к относительной ремиссии НС (снижение протеинурии до 2,1 г/сут, нормализация уровня белков сыворотки), на фоне развившейся лимфопении 1,3 г/л со значительным угнетением В-лимфоцитов (до 0,4 г/л).

В поздних стадиях при склерозе и атрофии клубочков с высокой ренальной гипертензией (почка может почти погибнуть, но остается активированным ЮГА, который из-за тщетных усилий компенсировать недостаточность почек подъемом давления вызывает дальнейшее повреждение сосудов) иммунодепрессанты и стероиды противопоказаны, поскольку иммунологическая активность в клубочках отсутствует и такое лечение только усугубляет гипертензию.

Цитотоксическое действие иммунодепрессантов, выраженное максимально на быстроделящихся клетках, вероятно, проявляется и во время ремиссии на иммунокомпетентных (иммунологически реактивных) клетках, деление которых продолжается непрерывно.

Цитостатики, в частности азатиоприн, определенно усиливают лечебный эффект КС при различных заболеваниях с высоким иммунным потенциалом — при волчаночном нефрите, ХАГ, болезни Вегенера и т. д. Вне этих условий, например при волчаночном нефрите у детей, благоприятное действие цитостатиков (циклофосфамид) является далеко не постоянным и опасным. Ставится вопрос о возможности применения при лечении резистентного хронического ГН сочетаний цитостатиков по формулам терапии острого лейкоза.

Цитостатики весьма опасны из-за возможности разнообразных осложнений — цитопений с провокацией инфекций и т. д.

Цитостатики — отнюдь не «почечные» средства. Даже английские и американские авторы, неохотно пользующиеся зарубежными терминами, прибегают к французскому «formidable», характеризуя побочное действие азатиоприна, циклофосфамида и метотрексата: применение азатиоприна связано с наибольшим онкологическим риском, циклофосфамид нередко вызывает геморрагический цистит, при котором врачи бывали вынуждены даже оперативно удалять мочевой пузырь, азооспермию и ановуляцию, метотрексат — поражение печени.

ГЕПАРИН, АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Антикоагулянты в лечении ГН используются как самостоятельный вид терапии, так и в комплексе с другими средствами (чаще иммунодепрессантами). Наиболее часто используют гепарин, лечебное действие которого при ГН связано с торможением процесса превращения протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин, уменьшением гиперлипидемии, антикомплементарным и антигистаминным действием, с активацией фибринолитической системы, угнетением агрегационных свойств тромбоцитов; антигипертензивным и диуретическим эффектом, липолитическими свойствами, способностью угнетать синтез альдостерона и блокировать действие АДГ.

В нефрологической практике гепарин применяют в дозах от 10 000 до 60 000 ЕД/сут внутривенно или подкожно в области кожной складки живота. Желательно при выборе дозы гепарина добиваться увеличения тромбинового времени примерно в 2 раза, а времени свертываемости крови — в 3—4 раза по сравнению с исходными показателями. Курс лечения в среднем 1½—2 мес (максимально до 1 года). Во второй половине курса добавляют антикоагулянты непрямого действия (поддерживающие дозы пелентана или фенилина).

Клинические показания к назначению гепарина включают прежде всего олигоанурический ГН, случаи ОПН при остром нефрите, криз локальной или диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (при обострении нефротической и смешанной форм хронического ГН), подострый ГН.

Морфология биоптата почки позволяет уточнить показания к применению гепарина на основании выявления в структурах капиллярных петель клубочка, просвете боуеновой капсулы и в составе экстракапиллярных полулуний депозитов фибрин-фибриногена. По этому признаку гепарин может использоваться при мезангиокапиллярном, пролиферативном и экстракапиллярном типах ГН, а также при очаговом фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе (склерозе).

При лечении гепарином (одним или в комплексе с антиагрегантами) эффект чаще (до 57% случаев) достигается при остром олигоанурическом нефрите. Улучшение или изолированный симптоматический эффект (например, гипотензивный) наблюдается у значительного (около 60%) числа больных хроническим ГН. Ремиссию мы наблюдали только у таких больных с кризом локальной внутрисосудистой коагуляции.

При лечении гепарином требуется определенная осторожность, так как при длительном его применении возможно развитие осложнений: кровотечения (в желудочно-кишечном тракте, в дыхательных путях, инсульт, кожные геморрагии, гематурия), остеопороз и оссалгия, алоpecia, тромбоцитопения, у пожилых лиц после быстрой отмены препарата возможно развитие инфаркта миокарда.

Антитромбоцитарные средства (дипиридамол, курантил, трентал и др.) занимают в комплексной терапии нефритов подчиненное положение, так как используются, как правило, в комплексе с антикоагулянтами и другими препаратами. При их применении улучшается микроциркуляция в почках и других органах, осуществляется профилактика тромбоцитарных микротромбозов за счет улучшения функционального состояния тромбоцитов, уменьшения их адгезивных и агрегационных свойств. Препарат применяют per os в суточной дозе 225—400 мг в течение нескольких месяцев и даже лет. Для амбулаторного лечения можно использовать его сочетания с антикоагулянтами непрямого действия (фенилин) или производными никотиновой кислоты (компламин).

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Ацетилсалициловая кислота и другие анальгетики и жаропонижающие. В прежние годы при болезнях почек и сердца нередко избегали назначать ацетилсалициловую кислоту как неблагоприятно действующую на деятельность этих органов. Давно, впрочем, установлено, что салицилаты способны подавлять образование антител [Swift D., 1922] и ингибировать [Lepper M. et al., 1950], как и ацетилсалициловая кислота [Campbell M., 1948], анафилактический шок у кролика. Эта кислота ввиду доказанного определенного «противозащитного» действия, осуществляемого в пораженном органе путем блокады гуморальных медиаторов защитных реакций [Collier H., 1969; Grisolia S., 1969], может быть полезна при лечении нефритов. Уже раньше указывалось на ее свойство значительно снижать протенурию при нефротическом нефрите [Тареев Е. М., 1958].

Салицилаты, и особенно ацетилсалициловая кислота, как все более выясняется, обладают и большими иммунодепрессивными свойствами — еще в ранние годы применения кортикостероидов предпочтение преднизолону отдавалось с колебаниями; при пересадке сердца крысам ацетилсалициловая кислота резко повышала действие азатиоприна, направленное на сохранение трансплантата [Jameson S., 1979].

Ацетилсалициловая кислота в полной дозировке успешно применяется наряду с ревматоидным артритом и ревматизмом и при более мягкой СКВ, без поражения почек и центральной нервной системы и т. п. Еще недавно этот препарат считали безвредным при сниженной функции почек, за исключением его ацидотического действия при очень высоких дозах [Hamburger J., 1966].

Обывательским является мнение, что во всех случаях можно рекомендовать прием ацетилсалициловой кислоты. При преэклампсии беременных, когда плод задыхается от недостаточ-

ной выработки его сосудами простаглицина, обеспечивающего специфическое обильное отведение крови на нужды быстрорастущего организма (ребенок рождается с низким весом), ацетилсалициловая кислота с ее прямо задерживающим синтез простаглицидов действием определенно противопоказана [Remuzzi G. et al., 1980]. Неуместное подавление им простаглицидов возможно и в других аналогичных ситуациях.

Серьезные побочные явления, вызываемые ацетилсалициловой кислотой, стали известны относительно недавно; это местные кровоточащие изъязвления желудка, а также триада «аспириновой» астмы, очевидно, прежде всего на фоне резко повышенной с середины XX века сенсibilизации населения.

Близкие по действию к ацетилсалициловой кислоте анальгин и фенацетин, получившие, помимо прямых медицинских показаний, чрезмерно широкое распространение в быту как повышающие жизненный тонус, упоминаются здесь из-за побочных действий. Они часто являются причиной анафилактического шока (анальгин) и, при употреблении в больших количествах, некроза почечных сосочков и даже опухолей мочевыделительной системы (чаще фенацетин, но также анальгин и ацетилсалициловая кислота).

Индометацин. Индометацин считается в основном болеутоляющим, противовоспалительным, противоревматическим средством, но, по-видимому, обладает более глубоким механизмом действия, возможно, на медиаторы иммунологического повреждения. Индометацин явно снижает протеинурию в дни приема или постепенно при длительном применении. Так, у 60% больных, получавших его в клинике, произошло снижение протеинурии, причем у больных нефротическим и латентным ГН оно было статистически значимым. Однако отмена препарата вновь приводила к увеличению протеинурии до исходных значений. Индометацин (в дозе 100—150 мг/сут) показан больным латентным ГН с выраженной протеинурией; гематурию не снижает. Однако и относительно индометацина, как и большей части других нефрологических средств, отмечается возможность ухудшения функции почек. У наблюдавшихся нами 16 из 80 больных хроническим ГН величина КФ в ответ на лечение достоверно снизилась (почти в 2 раза) одновременно с повышением креатинина крови, азота мочевины и нередко гиперкалиемией, преимущественно у больных нефротическим фибропластическим ГН с исходной значимо увеличенной активностью ренина крови, когда назначение индометацина, очевидно, нецелесообразно.

Угнетение функции почек развивается в течение 24—48 ч после начала терапии. При отмене препарата она быстро восстанавливается. Вероятность развития нарушений функций почек при лечении индометацином возрастает у больных с уменьшенным объемом внутрисосудистой жидкости, а также в условиях диеты с низким содержанием натрия.

В процессе лечения индометацином нами выявлено выраженное снижение показателей АРП, концентрации альдостерона в крови и экскреции его с мочой. Эти показатели на 30—35-й день лечения оказались значительно сниженными по сравнению с исходными. У 4 больных развился синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма с гиперкалиемией. Отмена препарата в течение 2 нед приводила к обратному развитию синдрома без применения дополнительных лекарственных средств [Кутырина И. М. и др., 1979, 1980].

Доказано отчетливое снижение диуреза и экскреции натрия с мочой, особенно у больных с НС, что способствует развитию рефрактерных к диуретикам отеков. Отмена индометацина приводила к восстановлению диуреза без назначения мочегонных.

С течением времени в литературе увеличился перечень возможных побочных явлений, вызываемых индометацином, которые, по данным фармакологов, регистрируются в 30—50% случаев [Харкевич Д. А., 1981].

Бруфен. Бруфен, занявший в ревматологии большое место из-за его противовоспалительных и противовоспалительных свойств (в Англии — с 1967 г., в США — с 1974 г.), продолжает применяться как нестероидное противовоспалительное средство, подавляющее синтез простагландинов, снижающее действие кининов и гистамина и обладающее слабым стабилизирующим лизосомальные мембраны свойством. Все же вызываемые бруфеном побочные явления довольно значительны и многообразны [Kantor Th. et al., 1979]. Препарат может вызывать задержку воды в организме. Однако имеются сообщения о применении его для лечения ГН с положительными результатами.

Хлорохин и плаквенил. Синтетические противомаларийные препараты хлорохин (резохин), плаквенил (гидроксихлорохин) пришли на смену акрихину (атебрину), который А. Я. Прокопчук (1940) впервые успешно применил для лечения ДКВ (за рубежом стал известен лишь с 1951 г.), а позже был испытан и при СКВ. 4-аминохинолины дают иммунодепрессивный эффект. Хлорохин в культуре человеческих лимфоцитов подавляет их ответ на фитогемагглютинин, специальные антигены. Предполагают, что действие хлорохина связано со стабилизацией лизосомальных мембран и предупреждением высвобождения ферментов, требующихся для начальной фазы подавления лимфоцитов. При хроническом ГН необходимо длительное (до 2—3 мес) применение этого препарата для получения определенного эффекта, который можно поддерживать годами, назначая меньшие дозы.

Хлорохин и особенно плаквенил действенны и в отношении кожно-суставных и многих других, а до известной степени и почечных, проявлений СКВ, при гемоцитопениях. Не вызывают синдрома отмены. В то же время хлорохин (несколько реже плаквенил) после длительной терапии способен вызвать обра-

тимое поражение роговой оболочки глаза (обычно не сопровождается жалобами) и серьезное изменение сетчатки, которое обычно необратимо и может прогрессировать после отмены препарата, приводя к сужению артериол, пигментации сетчатки и макулы, перерождению и очаговой депигментации сетчатки, сужению периферического видения. Волосы могут выцветать, иногда возникают очаги облысения. Редко проявляются токсические психозы (несколько чаще при лечении акрихином), глухота при лечении дозой свыше 0,5 г дольше года, слабость проксимальных мышц ног нейропатической и миопатической природы [Garcin R. et al., 1964].

Индивидуальная переносимость 4-аминохинолинов может значительно колебаться, позволяя нередко применять эти препараты длительно, особенно плаквенил, предпочитая их КС; рекомендуется сочетание с индометацином.

Новокаин. Димедрол. Широко применяемые такие анестезирующие, противогистаминные, десенсибилизирующие средства, как новокаин и димедрол, могут в эксперименте избирательно подавлять аллергические неспецифические реакции, даже опасные для жизни, сохраняющие, однако, полностью жизнеспособность возбудителя. Так, при заражении в нашей лаборатории крыс личинками аскарид *per os* одновременно с началом введения новокаина или димедрола надежно предупреждалась эозинофилия, пневмонит, который мог быть причиной смерти животных, в то время как на срезах легких в сосудах обнаруживались мигрирующие паразиты, в естественных условиях сохраняющие способность инвазировать кишечник [Махмудова Б. А., 1958].

Эти средства могут быть рекомендованы больным геморрагическим васкулитом, подавляя наряду с периферическими мозговыми и почечные проявления болезни при обычной резистентности этих больных к КС и цитостатикам [Тареев Е. М., Насонова В. А., 1950], острых лекарственных поражений почек.

Гипотензивные и мочегонные средства. Механизмы действия новых гипотензивных и мочегонных средств исчерпывающе изложены в специальных монографиях. Здесь мы ограничимся краткими замечаниями об их применении при лечении сердечной недостаточности у больных при ОПН и ХПН.

Сочетание мочегонных и сердечных средств издавна введено в клинику: адонис с К-ацетатом, «синие пилюли» (наперстянка с каломелем). Салуретики и теперь следует применять с осторожностью из-за возможности гипокалиемии с сердечной недостаточностью. Бега-блокаторы находят широкое применение при упорной артериальной гипертонии, особенно у больных, находящихся на гемодиализе, когда для выправления гемодинамики считалась показанной даже бинифрэктомия. Оказалось неожиданной способностью донорской плазмы стойко снижать повышенное артериальное давление при «склеродер-

мической почке». Применение препаратов ангиотензины (каптоприл) способствует сохранению почки от действия ангиотензина II с риском развития острого циркуляторно-ишемического некроза канальцев. Особенно эффективно сочетание ангиотензины с лазиксом или этакриновой кислотой. Диуретики могут быть опасны вследствие нарастания ренина и ангиотензина. Обычно же артериальная гипертензия при нарастании ХПН не столь высока, ей не свойственны гипертонические кризы, она, как правило, имеет адаптивное значение. Современные мочегонные, действующие на уровне петли Генле, чаще хорошо переносятся при определенных показаниях и лицами с заболеваниями почек, за исключением особых ситуаций, создаваемых на гемодиализе и т. п.

Пенициллин и другие противомикробные средства. Антибиотики (пенициллин и др.) могут причинить вред больным ГН, как и тонзиллэктомия, экстракция зуба, обоснованные для крепкого организма, но плохо переносимые высокореактивными больными. Давно известен мудрый совет А. Ф. Билибина, особенно в связи с опасностью дисбактериоза: «Прежде чем назначить антибиотики, подумать, нельзя ли обойтись без них».

Лихорадка, нередко сопутствующая острому ГН как сосудисто-деструктивному поражению, и аналогично, по Б. А. Черногубову, инфаркту миокарда, не является основанием для применения антибиотиков. Назначаемые иногда больным с острым инфарктом миокарда КС или иммунодепрессанты из соображений ограничения аутопрогрессии приводили к казуистическому осложнению — абсцессу миокарда. Приводим яркие примеры неуместности лечения антибиотиками.

«Безобидные» антибиотики пенициллин, стрептомицин, назначенные при нераспознанном семейном трихинеллезе (когда эозинофилия крови была отнесена за счет обнаруженных лямблий, а высокая «тифозная» лихорадка и тяжелое общее состояние с кишечными жалобами — за счет классического брюшного тифа (еще в 1960 г.), вызвали у 47-летнего больного тяжелую лихорадку с общим течением болезни до 3 мес, а у его жены, также в возрасте 47 лет, фатальную экзальтацию туберкулеза легких (туберкулез раньше нередко выявлялся как осложнение этой инвазии).

В недавних наблюдениях описторхозная астма прибывших в Тюмень немунных контингентов рабочих ошибочно шаблононо была принята за «инфекционно-аллергическую» (подразумевается, со стрептококковым очагом). Три санации очага и лечение антибиотиками болезненный процесс принимал тяжелое затяжное (на месяцы) течение.

Следует напомнить и о неэффективности тонзиллэктомии или экстракции зубов как системы лечения ГН, острых и хронических, как это известно еще с контролируемых исследований 40-х годов [Rudebeck G., 1946], теперь же определенно ставших «запретными» вмешательствами, особенно при лечении КС.

Антилимфоцитарные средства и методы. Антилимфоцитарная сыворотка (АЛС) и антилимфоцитарный глобулин (АЛГ). Рядом исследователей [Морасо V.

et al., 1966] показана способность АЛС подавлять иммунный ответ лимфоцитотоксическим действием, инактивацией клеток, продуцирующих антитела, или другим путем. В большей степени подавляется клеточный иммунитет, чем образование иммуноглобулинов. АЛС и АЛГ ввиду сложности изготовления использовались преимущественно против реакции отторжения трансплантата, реже — для лечения хронических нефропатий.

Препараты следует признать активными, но лишь при определенных, еще недостаточно изученных условиях, хотя, по некоторым наблюдениям, они не повышают эффекта сочетанного лечения стероидами и азатиоприном, вызывая в то же время нежелательную цитопению. Сложностью лечения является то, что сывороточный белок лошадей (обычно лошади являются продуцентами АЛС при иммунизации человеческими селезеночными лимфоцитами) для человека высокоантигенен.

Плазмаферез и гемосорбция. Плазмаферез, сложный метод отмывания, обмена плазмы, требующий колоссальных количеств донорской плазмы, дает при лечении нефритов по специальным показаниям определенно хорошие практические результаты, отвечающие, что также важно, теоретическим обоснованиям. Так, из 17 наблюдений у всех 4 больных болезнью Гудпасчера прекратились легочные кровотечения, наиболее опасный компонент болезни; «драматическое улучшение» при одновременном лечении КС достигнуто у всех 4 больных СКВ. В плазме резко снижается содержание фибриногена, фракций комплемента, антител к БМ клубочков, иммунных комплексов [McKenzie P., 1979].

Еще у 1 больного, страдающего болезнью Гудпасчера, при полном отсутствии, как установлено по результатам биопсии, сохранившихся нормальными клубочков, но без обнаружения в плазме иммунных комплексов и антител к БМ клубочков, весьма эффективным оказалось лечение, помимо циклофосфамида и преднизолона, также плазмаферезом свежемороженой плазмы: после 5 сеансов восстановился диурез, креатинин начал падать и после еще 3 сеансов снизился до нормы (124 мкмоль/л) с улучшением и рентгенограммы легких. Больной выписался через месяц. Спустя 5 мес лечения преднизолоном в убывающей дозе подключен циклофосфамид и больной вернулся к работе [Neilson E., 1980].

Новым и, видимо, рациональным является дренаж грудного протока с возвратом лимфы после отцентрифугирования лимфоцитов в ток крови.

Метод сорбции плазмы — адсорбции активированным углем в особых фильтрах токсических, уремигенных «средних» молекул, циркулирующих иммунных комплексов и других факторов иммунного воспаления, а также различных антигенов и т. д. Этот метод осуществляет малоселективное очищение крови, несвободен от нежелательных реакций, но значительно перспективнее и находит применение в более сложных ситуациях при острой и хронической уремии, и все шире — для решительного изменения течения ГН при заболеваниях с высоким иммунным потенциалом (СКВ и др.).

ЛЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ: РАЦИОНАЛЬНЫЕ УСТАНОВКИ

Рациональные установки для лечения ГН «физиологическим» режимом при строгом ограничении лекарств. При остром постстрептококковом ГН понимание ведущих звеньев патологического процесса позволяет предвидеть потенциальные опасности для больного и уже с первого дня проводить профилактику тяжелого, опасного для жизни течения болезни и дифференцировать собственно симптоматическое лечение от патогенетического.

При лечении острого ГН в острой фазе нет необходимости соблюдать слишком строгий постельный режим, даже если заболевание протекает при анурии (редкой для обычного доброкачественного острого ГН); он тягостен для больного, нефизиологичен. При проведении симптоматической терапии и для профилактики тяжелого течения и даже (редкого вообще) смертельного исхода в острой фазе болезни следует рекомендовать возможно более резкое ограничение в пище соли (хлорида натрия), воды — до минимума, предупреждающего гиповолемию, и назначение внутривенно фуросемида. Полезно длительное нахождение в кресле с опущенными ногами, ночной сон в постели в полусидячем положении, которое больные часто принимают по собственному побуждению. При этом уменьшается приток крови к сердцу из нижней полой вены, благодаря чему меньше крови поступает в малый, легочный, круг, и лучше происходит отток от головного мозга в случае преимущественного застоя и развития отека (в этом положении) в нижней половине тела.

Поразительно, как близки положения, рассуждения, обоснования отечественных патофизиологов 100-летней давности к лечебным рекомендациям кардиологов наших дней. В. В. Пашутин (1881) в «Лекциях по общей патологии (патологической физиологии)», не запознанных настолько, как современные учебники, фактологией, а содержавших простые, доходчивые истины, и рассуждения, следуя С. П. Боткину и И. П. Павлову, говорил: «Вместимость *v. cavae inferioris* с ее стволами гораздо больше, чем вместимость системы *v. cavae superioris*». Этот автор показал в опытах на животных, что еще больше крови, чем при горизонтальном положении, притекает к сердцу при положении головой вниз. М. Г. Курлов (1927) говорил, что «больному сердцу, работающему из последних сил, при переходе в горизонтальное положение приходится непосильно увеличивать работу, чтобы справиться с усиленным притоком крови к правому сердцу».

И все же в руководствах, учебниках содержится стандартное предписание: «Строгий постельный режим неделями способствует выздоровлению». Кресло, удобное и легкопередвигаемое, о котором говорил как о достижении еще S. Levine (1944), всегда должно составлять часть обстановки кардиоренальных палат.

Деплеторный потогонный метод 100 лет назад отечественные авторы, например В. В. Чирков (1891), высоко расценивали (из-за «релаксации почечных сосудов», как «прямое наше

влияние на болезнь», подобно специфическим хинину, ртути, йодиду калия, салицилатам. Рьяным сторонником массивных кровопусканий оставался Б. А. Черногубов, уверенный, что при этом теряется больше воды (и соли), чем крови.

Мы применяли, в том числе 28-летнему больному с экламптическим приступом в первый же день заболевания, меркузал, вызвавший диурез до 5 л. Наступило полное выдоровление — отсутствие отеков, артериальной гипертензии и протениурии через 10 дней, как и у всех 10 наших больных, находившихся на том же режиме [Тарсев Е. М., Соловьева Л. М., 1948].

При эклампсии, связанной, как указывалось выше, со значительным отеком мозга, может быстро, в течение десятков минут, чрезвычайно резко повыситься системное артериальное давление (еще больше — при потогонном лечении или после введения лазикса), подобно синдрому невыравнивания распределения жидкости при диализе (дезэквилибрация), причем эта гипертензия носит уже не почечный, а церебральный характер (как в эксперименте с сужением питающих мозг артерий). Эклампсия может приводить и к мозговой геморрагии, но, что особенно важно, предупреждается, можно сказать точно, простым ранним дегидратационным лечением.

Бедная хлоридом натрия пища, ограниченный водный режим, положение больного в кресле оказывают помощь одинаково при иммунном и неиммунном нефритах и независимо от этиологии надежно предупреждают эклампсию, отек легких и кровоизлияние в мозг — обычные потенциальные причины смерти. Гораздо сомнительнее показанность лечения КС. Если пятнадцать лет назад их применение при остром ГН считалось целесообразным патогенетическим лечением и КС приписывали большую роль в излечимости болезни, то в последние годы их назначение признают бессмысленным и скорее даже противопоказанным.

Чрезмерно широкое применение лекарств, в том числе гормонов и антибиотиков, до сих пор исходит из упрощенного представления о возможности только двух эффектов — пользы и недействительности. Фактически же, каждое непоказанное лечение является противопоказанным, принося явный или скрытый вред больному. В связи с обсуждением вопроса терапевтического режима при остром ГН считаю весьма целесообразным, чтобы терапевт, тем более терапевт-нефролог были знакомы с установками такого ведущего нефролога как Жан Амбурже [Hamburger J., 1966] с его признанным авторитетом в активном исследовании (с широким применением биопсии органа) и лечении больных (особенно гемодиализом и пересадкой почек).

«Ни один из известных методов лечения не одарен специфической способностью изменить течение острого гломерулонефрита. В отношении лечения кортикостероидами преобладает общее впечатление, что они приносят больше вреда, чем пользы.

Бесспорны многочисленные наблюдения подъемов артериального давления во время курсов лечения гормонами, прекращавшихся с их отменой. Из диететических назначений остается достоверно благоприятным возможно более раннее ограничение натрия с целью противодействовать развитию экспансии внеклеточной жидкости, составляющей, видимо, основную физиопатологическую аномалию... Раннего и строгого ограничения натрия обычно достаточно для предупреждения кардиоваскулярных проявлений острой фазы, по крайней мере в такой степени, чтобы они не привлекали к себе далее большого внимания. Признаки угрозы отека легких предупреждаются классическим деплеторным лечением волемии... Принципу ограничения, и даже строгого, белка, имевшего долгое время репутацию метода более скорого восстановления нормальной деятельности почек, следует противопоставить классические статистически убедительные наблюдения об отсутствии влияния диет с различным содержанием белка на частоту и скорость исчезновения симптомов нефрита. Таким образом, в отсутствии значительной почечной недостаточности никакие другие ограничения в диете, кроме строгого ограничения хлорида натрия, не кажутся необходимыми. Тонзиллэктомия, когда-то пользовавшаяся славой облегчить течение гломерулонефрита и предупредить эпизоды обострения и рецидивы, в настоящее время получила противоположную оценку из-за частоты вызываемой операцией усиления микро-, иногда даже макрогематурии, и протеинурии. При наличии явного инфекционного фарингита или тонзиллита оперативное вмешательство следует откладывать до минования острого периода. По вопросу лечения и профилактики пенициллином казалось логичным проводить предупредительные мероприятия в окружении больного гломерулонефритом в связи с подозреваемой стрептококковой этиологией болезни. Но острый гломерулонефрит может следовать за стрептококковой инфекцией, очень рано леченной пенициллином. Замена в подобных случаях пенициллина на плацебо не дает явной разницы. Фактически, нередко уже первая инъекция антибиотика в состоянии воспрепятствовать или снизить развитие противострептококкового иммунитета и таким образом сделать реинфекцию более легкой».

Сходные установки по лечению острого постстрептококкового гломерулонефрита приводят R. J. Glassock и C. M. Bennett (1976): «Лечение острого постстрептококкового гломерулонефрита является симптоматическим и продолжается до тех пор, пока не исчезнут все острые проявления, такие, как гипертензия, конгестивная циркуляторная недостаточность и отеки. Принудительный длительный постельный режим лишен всякого значения и не улучшает или как-то изменяет отдаленный исход заболевания. Ограничение жидкости и натрия вместе с диуретиками, например, фуросемидом, приносят большую пользу больным с конгестивной циркуляторной недо-

статочностью и отеками. Больным с почечной недостаточностью и азотемией ограничивают содержание белка в пище, но следует избегать их резкого ограничения у больных с массивной протеинурией. Стероиды и цитостатики не играют никакой роли в лечении больных достоверным острым постстрептококковым гломерулонефритом». Обращается серьезное внимание на тот факт, что при злокачественном варианте экстракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита, по-видимому, более частого у взрослых, при остром постстрептококковом гломерулонефрите у пожилых больных, а также остром постстрептококковом гломерулонефрите с длительной олигоанурией, необходимы значительно более сложные лечебные мероприятия.

При нефротическом нефрите целесообразен аналогичный широкий, в основном режимный, план лечения.

Здесь установка другая, частично прямо противоположная острому ГН. Рацион больного должен включать много белка (2—2,5 г на 1 кг массы тела) полноценного аминокислотного состава для поддержания нормальной протенемии — альбуминемии как главного гаранта достаточного кровообращения, кровоснабжения печени и почек, для предупреждения снижения КФ, азотемии и (что может быть наиболее важно) «нефрогенного» шока — «нефротического криза» с абдоминальным синдромом и риском пневмококкового перитонита, при трудности бессолевого режима — с добавлением соли, компенсируемой салуретиками и сохранением этой ценой альбуминоциркуляторных констант, важнейшего фактора предупреждения риска летальных осложнений.

Отеки ног являются своего рода противодействием ортостатической гиповолемии больных нефротическим синдромом, нередко приводящей к коллаптоидному состоянию. Н. de Wardeneг находил после длительного стояния больного падение объема массы крови на 1 л. Для большей устойчивости при нефротических отеках он же рекомендует эластические чулки «молодым женщинам-нефротичкам для вечерних выходов».

Течению липоидного нефроза свойственны рецидивы с глубокими ремиссиями и возможностью спонтанного выздоровления, особенно у детей. Лечение преднизолоном, наиболее показанное при этой форме, конечно с ограничениями (возраст больных, тяжелое поражение клубочков и др.), следует начинать после исключения амилоидоза, при котором КС резко ускоряют патологический процесс.

Повышенная восприимчивость больных нефротическим нефритом (особенно получающих лечение КС) к инфекциям — кокковым и др., часто с фатальным течением, ставит вопрос, как и при остром лейкозе, о необходимости особых мероприятий по изоляции больных нефротическим синдромом в больнице и даже о предпочтительности проведения программы лечения месяцами на дому.

Пренебрежение при НС простыми указанными методами с четкой программой сохранения достаточно высокого альбуминемического статуса может приводить к тяжелым осложнениям. В запущенных случаях, особенно при ХПН, большая потеря белка с мочой или вследствие образования трансудатов в полостях делали обоснованным применение методов «хирургии отчаяния».

У молодой больной с тяжелой уремией вследствие невозможности по тяжести состояния шунтового гемодиализа и нефрэктомии из-за тромбопатии, приведшей к ампутации руки и ноги и депротенинизации крайней степени при упорной потере белка с мочой, произведена по существу как «операция отчаяния»: селективная эмболизация почек для борьбы с протеннурией. После 2-месячного периода некоторого улучшения на перитонеальном диализе наступила смерть от церебротромбоза.

В другом случае 70-летняя женщина поступила с НС и склерозом $\frac{1}{3}$ клубочков при мезангиальной гиперцеллюлярности, с низким альбумином сыворотки 261 мкмоль/л, протеннурией (8 г/сут) и тяжелой почечной недостаточностью (креатининемия 884 мкмоль/л, КФ 6 мл/мин) при нормальном артериальном давлении. На диализе больная быстро похудела (масса тела снизилась со 110 до 76 кг), уменьшились размеры сердца и плевральные выпоты. Спустя 3 мес развились сильная одышка и упорно рецидивировавший левосторонний плевральный выпот без каких-либо особых элементов, не подававшийся диуретикам и ультрафильтрационному гемодиализу. «Новый подход» состоял в сморщивающей облитерации левой плевральной полости однократным введением 0,4 г тетрациклина, избавившим больную на $1\frac{1}{2}$ года от рецидива [Jenkins P., Shelp W., 1974].

Следует еще раз вернуться к рациональному ядру подобных «драматических» вмешательств, поскольку в случае прекращения потери белка с мочой при удалении или эмболизации почек или при прогрессировании основного патологического процесса на программном гемодиализе в сторону сморщенной почки, например, у лиц, страдающих периодической болезнью с амилоидозом, выявляется сохранность белковосинтетической функции печени. Наступает реабилитация больных: они возвращаются к работе или занимаются домашним хозяйством, если не развились амилоидное поражение тонкого кишечника с синдромом «малабсорбции», что наблюдалось у 3 из 10 тщательно прослеженных больных, в целом с лучшими показателями, чем в контроле у больных с другими диагнозами, одновременно находившихся на диализе [Ari J. et al., 1976].

Все больший интерес в отношении наиболее рационального режима, лекарственной терапии и т. д. вызывает субуремическое состояние (status suburaemicus). ХПН часто остается нераспознанной до терминальной стадии. Очень важно ориентироваться в претерминальной фазе по величине КФ или, проще, по креатининемии, а также по томографии, сканированию и эхографии почек. Нарастание креатинина плазмы может отставать от дальнейшего выключения нефронов, поскольку с прогрессирующей уремической атрофией мышц тканевое образование креатинина падает. Все же падение КФ до 15 мл/мин (15% нормы) — показательная грань риска отрав-

ления средними молекулами, т. е. развития уремиической нейропатии. Рациональный, физиологически обоснованный режим и здесь должен находить применение. Оптимальный белковый рацион не должен составлять менее 0,75 г полноценного белка на 1 кг массы тела (а при КФ не ниже 30 мл — 1 г/кг). Разрешается яичный белок, богатый незаменимыми аминокислотами, повышающий шансы на успешное лечение гемодиализом и пересадкой почки. Ограничение белка лишь добавляет к уремиической интоксикации белковое голодание.

Симптоматическая терапия дает хорошие результаты не только при ничтожной, начальной почечной патологии; она же (или силы природы) дают максимум требуемого и в стадии претерминальной «субуремии», особенно если больной входит в нее с сохранными белковыми ресурсами в печени и скелетной мускулатуре, со здоровым миокардом и не измененным под влиянием лечения нервно-психическим статусом. Об иммунодепрессантах, КС, антибиотиках, санации септических очагов, дренаже грудного протока не может быть и речи: каждый из перечисленных методов — слишком большой раздражитель для такого организма, он может оборвать жизнь. Нельзя назначать витамины группы В, все смеси витаминов, апилак, леспенефрил и другие многочисленные средства против астении, так как каждое из них может вызвать анафилактический коллапс, лишив почки самого важного — остатка кровообращения. Вместо снотворного для борьбы с бессонницей можно рекомендовать ложиться спать в теплых носках, в хорошо проветренной комнате. Кормить больного можно всем, что он ест с аппетитом, так как это способствует выделению пищеварительных соков. Для больного, длительно находящегося на стационарном лечении, очень полезны прогулки. Ограничение в пище поваренной соли допустимо только в случае отеков или сердечной недостаточности; систематический бедный хлоридом натрия режим часто бесполезен, а иногда даже опасен. Отравление водой происходит нередко при падении клубочковой фильтрации ниже 10 мл/мин, когда к утрате концентрационной функции присоединяется недостача разведения с задержкой воды и гипонатриемией (диурез должен составлять 1200—1500 мл/сут). Для предупреждения костных поражений применяют соли кальция в сочетании с витамином D или его метаболитами в малых дозах, снижают количество белка в пище и назначают соли алюминия в дозах, исключающих отравление. При высокой артериальной гипертензии, угрожающей мозговой, коронарной, левожелудочковой катастрофой, а также дальнейшим снижении функции почек применяют бета-блокаторы, фуросемид, сохраняющий диуретическое действие при почечной недостаточности. В других трудных ситуациях надо удерживать больных от приема рекламируемых «чудолекарств».

Для ХПН, как и для НС, характерны нарушения липидного

обмена с ускоренным развитием атеросклероза, которые ставились в связь с риском смерти от коронарной недостаточности при ХПН, также как у больных, находящихся на гемодиализе, когда почками задерживаются средние молекулы — ингибитор системы липопротеновой липазы; позже и при НС стали говорить об учащении смертей от инфаркта миокарда. Одновременно широкое применение получил гиполипидный агент — клофибрат (атромид) благодаря рекламе зарубежных фирм, а позже также антуран (сульфинпиразон) как средство против повторного инфаркта. Однако клофибрат, особенно при длительном применении и высоком уровне его в крови, большем при гипоальбуминемии, стал признаваться средством высокого риска, из-за возможности развития острого миопатического синдрома и ряда других отрицательных побочных явлений [Kijima J. et al., 1977]; антуран же опорожен более открыто махинациями фирмы «Ciba-Geigy» [Lancet, 1980, vol. 2, p. 306]. Кроме того, факт учащения инфаркта миокарда при ТПН берется под серьезное сомнение в таких работах, как «Акцелерация атеросклероза у больных на долгосрочном диализе и с пересадкой почки, факт или вымысел?» [Nicholls A. et al., 1980], где подчеркивается нередкость инфаркта у этих больных до диализа или в первые недели после трансплантации как следствие гиперкоагуляции. Учащение развития инфарктов в более поздние сроки, спустя 5—10 лет жизни трансплантата, отсутствует. Равным образом отрицается и повышение риска ИБС и тем самым целесообразность рутинного лечения гиперлипидемии при НС [Wass V. et al., 1979]. Н. В. Никифорова и И. В. Соколовская (1980) не обнаружили повышенного количества продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с ХПН, обращая особое внимание на сезонные колебания — повышение содержания диеновых конъюгат в теплое время года.

С точки зрения рекомендаций простых режимных лечебных и профилактических мероприятий можно подтвердить значение достаточного содержания белка и определенного снижения квоты углеводов, особенно сахара, в пищевом рационе для предотвращения прогрессирования атеросклероза (в духе учения J. Yudkin). Недостаточное внимание обращается в то же время на влияние фонового пищевого режима. После приема умеренных количеств кофе у здоровых добровольцев значительно повышается выделение с мочой 11-оксикетостероидов, отражающих стимуляцию адренокортикальной активности; кофеин значительно повышает свободные жирные кислоты и катехоламины, что представляет особый интерес из-за их связи с определенными фракциями липидов, особенно триглицеридов и холестерина [Bellet S. et al., 1969]. Эти новые данные интересно сопоставить с установками старых клиник, например Л. В. Попова, когда при лечении больных атеросклерозом и стенокардией их в первую очередь полностью лишали чая.

Сто лет назад Н. Nuchard в книге об «ишемической, или артериальной, грудной жабе» говорил о болезни пьющих много чая — по пристрастию или по профессии (дегустаторы); кофе осуждалось менее резко. Во всяком случае, не следует игнорировать потребление кофеина при испытании новых средств против стенокардии.

Особенно важно проведение на должной принципиальной и организационной высоте диспансеризации лиц, страдающих заболеваниями почек. От врачей требуется высокое качество обслуживания как в интересах здоровья, сохранения трудоспособности отдельных лиц, с точки зрения возможного выявления незарегистрированных ранее вредностей на отдельных производствах, населения некоторых микрорайонов, возможно более совершенного учета заболеваемости по нозологической форме, так и, конечно, для поддержания престижа важнейшего профилактического начинания — диспансеризации рабочих крупных производств и всего населения на должном уровне.

Конечно, и нефролог, проводящий диспансеризацию лиц, страдающих заболеванием почек, и общий терапевт, должны обладать знаниями в этих областях медицины. Совершенно очевидно, что имеется ряд хорошо очерченных этиологически и клинически нозологических форм, частично с очень длинным «личным анамнезом», например алкогольное поражение почек, упоминавшееся еще Bright и до сих пор не получившее настоящей «путевки в жизнь».

Легко представить, что сами больные охотнее умалчивают о своем пороке, а врачи не ставят этого вопроса специально. И в стационарах, и в прозектурах алкогольные нефриты, как и кардиомиопатии, расцениваются чаще всего как «идиопатические» или «инфекционно-аллергические». Совершенно очевидно, что периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), так часто порождающая амилоидоз и не столь редкая у армян в СССР, распознается правильно только как исключение (в нашей клинике приходилось впервые ставить правильный диагноз на 30-м году болезни). Больным СКВ с волчаночным нефритом как первым проявлением болезни или только с артралгиями, хореей ставится, как правило, диагноз ревматизма или ревматоидного артрита. Этот список «дефектных» диагнозов можно увеличивать безгранично. Недопустим наблюдаемый и в крупных центрах недоучет современной профессиональной ятрогенной почечной патологии, ошибочная трактовка инфекционных заболеваний, в действительности связанных с неживыми аллергенами и т. п.

Особенно тяжелое положение, резко снижающее значимость и пользу диспансеризации, создается из-за современной доминирующей «морфологической классификации», считающей не столь обязательной этиологическую и эпидемиологическую спецификацию заболеваний почек. Очевидно пройдет немало времени, прежде чем сможет быть изжита морфологическая

доминанта патологов, будут изданы новые учебники и клиническая наука поднимется на должную высоту.

Практически важно знать и другое: высокий процент больных с хорошо очерченными «редкими» формами среди общей нефрологической заболеваемости. Так, по многим современным статистикам, 10% заболеваний почек — амилоидоза и мембранозного ГН в первую очередь, возникают вследствие злокачественных опухолей разной локализации (бронхов, толстого кишечника и т. д.), труднораспознаваемых из-за широкого спектра паранеопластических реакций, еще недостаточно известных и онкологам. Однако обратное развитие поражения почек, как и других паранеопластических реакций, при радикальном удалении злокачественной опухоли имеет огромное познавательное и, естественно, практическое значение. В современной литературе указанные закономерности датируются 1966 г. (J. Lee и др.), хотя первое описание рака почки на одной стороне и амилоидоза контралатерального органа относится к прошлому столетию, впрочем лихорадочные состояния при раке почки, «типернефроидном» по старой номенклатуре, лимфогранулематозе давно излагаются в курсах диагностики.

Представляет интерес описание случая почечно-клеточной карциномы у 10-летнего ребенка с внеспочечной симптоматикой (видимо, первое сообщение в столь раннем возрасте), без отдаленных метастазов и поражения паренхимы, что установлено на вскрытии. У ребенка были упорная высокая лихорадка, отрицательные посевы крови, гепатомегалия, увеличение активности ЩФ, трансаминаз и дегидрогеназы, лейкомоидная реакция, повышение сывороточного гаптоглобина, мочевого эритропозтина, плазменного ренина, VIII, X и XI факторов коагуляции [Pochedly S. et al., 1971].

И в позднем возрасте, у 63-летней больной, первым клиническим проявлением рака почки был синдром Рейно с гангреной пальцев при установлении наличия IgG линейного и диффузного типа и опухолевого антигена, очевидно, «вишневых» в индукции васкулита пальцев и синдрома Рейно. После радикальной операции паранеопластическая симптоматика исчезла и лабораторные показатели нормализовались.

Наиболее доказателен именно для опухоли вторичный мембранозный иммунокомплексный ГН при возможности элюирования из почки антител к опухоли, например к бронхиальному раку.

Таковы фенацетиновая нефропатия (до 30% всей почечной патологии в Швейцарии, Швеции и Австралии), упомянутые выше периодическая болезнь (причина до 70% всех случаев амилоидоза почек в Израиле) и алкогольная нефропатия, часто возникающие реноваскулярные поражения при употреблении оральных контрацептивов (еще не полностью эпидемиологически учитываемые). Далее, неожиданно велика роль HB_s-антигена, обнаруживаемого в 100% случаев у больных с гемифилей и других больных, которым требуются многочисленные гемотрансфузии: до 50% — у больных узелковым периартериитом, до 25% — при СКВ, до 30% — у хирургов и патологоанатомов (с ростом вместе со стажем работы). Клинически ак-

тивный НВ₈-вирусный ГН в последние годы вследствие его частоты может стать у детей в Японии и Франции «конкурентом» стрептококкового ГН. Неисчерпаема казуистика лекарственной, пищевой, парфюмерной и другой бытовой непереносимости. Нет такого лекарства — антигистаминного, десенсибилизирующего и т. д., как димедрол или все другие, рекомендуемые для борьбы с аллергией, не говоря уже о таких, как АКТГ, витамины В₁, В₆, В₁₂, а также факторы среды (укусы пчел, ос), которые в отдельных случаях не вызывали бы анафилактического шока, который если не последует немедленная смерть, несет с собой в ближайшие дни большой риск вторичной сосудистой патологии с поражением почек и наступившей вследствие этого смертью.

Незванными остались все еще редко учитываемые инфекционный мононуклеоз, краснуха, корь с их почечной патологией, паразитозы средних широт и экзотические, как современная малярия (с ее большими проблемами в развивающихся странах), шистосомоз, трихинеллез, грибковые заболевания, реакции после вакцинации, серотерапии.

В любых условиях нефролог и проводящий диспансеризацию нефролог-терапевт при наличии глубоких знаний нозологических форм, частной патологии должен ставить диагноз заболевания почек с учетом этиологического фактора.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Благодаря успехам клинической морфологии диагноз ГН, построенный на данных комплексного морфологического (светлооптического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического) исследования биоптата почки, имеет конкретное содержание: в нем отражаются не только морфологическая, но и иммунологическая характеристика той или иной формы ГН, возможные пути ее эволюции. Это привело к тому, что многие формы ГН приобрели значение самостоятельных нозологических единиц.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Морфологические классификации ГН претерпели в последнее время существенное изменение. После выделения F. Volhard и Th. Fahr (1914) экстра- и интракапиллярной форм пролиферативного ГН и нефросклероза, которые были детализированы впоследствии D. Russel (1930), наиболее существенно классификация E. Bell (1938, 1946). Он выделил следующие формы ГН: 1) диффузный пролиферативный (интра- и экстракапиллярный); 2) экссудативный; 3) геморрагический без об-

струкции капилляров; 4) фокальный (тромботический и пролиферативный); 5) мембранозный (липоидный нефроз). Дальнейшие исследования на материале вскрытий [Allen A., 1951] лишь уточнили отдельные морфологические формы ГН.

Внедрение в клиническую практику пункционной биопсии почек позволило изучить прижизненную морфологию ГН, хотя и не изменило представлений о гломерулярных изменениях. В 1970 г. независимо друг от друга В. В. Серов и D. Earle на основании светооптического исследования биоптатов почек выделили: 1) минимальные изменения; 2) пролиферативный (интра- и экстракапиллярный); 3) мембранозный; 4) мембранозно-пролиферативный; 5) фибропластический ГН. D. Earle (1970) распространил понятие об этих формах и на ГН, обусловленный другими заболеваниями.

Помимо светооптического, иммуногистохимический и электронно-микроскопический методы изучения биоптатов почек позволили описать новые формы ГН, а главное установить их морфо- и патогенез. Морфологические классификации ГН становятся морфогенетическими и патогенетическими. Уже в первых классификациях ГН, основанных на современных методах морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов почек [Habib R. et al., 1970; Churg J. et al., 1970], были уточнены формы диффузных и фокальных поражений почек при этом заболевании, выделены такие новые формы, как фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, фокальный склерозирующий ГН, мезангиокапиллярный ГН. Шагом вперед была классификация J. Cameroun (1972), согласно которой различаются минимальные изменения, мембранозный ГН, фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз и пролиферативный ГН, включающий мезангио-пролиферативный, лобулярный и мембранозно-пролиферативный варианты. Эта классификация благодаря своей простоте получила широкое распространение за рубежом, хотя и имеет существенный недостаток — объединяет в группу пролиферативного ГН морфологические формы, различные по клиническому течению и прогнозу.

Наиболее подробную морфологическую классификацию ГН предложила P. Kincaid-Smith (1972, 1975). Придерживаясь принципа классификации R. Habib и J. Churg, она детализировала морфологию минимальных изменений, дала характеристику болезни плотных депозитов и болезни Берже, выделила особую форму изменений (диффузное мезангиомембранозное поражение клубочков без пролиферации). Однако классификация P. Kincaid-Smith сложна и громоздка.

В последнее время неоднократно пытались классифицировать ГН по морфогенетическому принципу. Так, В. В. Серов и соавт. (1978) выделяют группу мезангиального ГН, включающую мезангиомембранозный, мезангио-пролиферативный и мезангиокапиллярный варианты, уточняют понятие «минимальные изменения», под которыми они понимают лишь улы-

раструктурные изменения при липоидном нефрозе, рассматривают очаговый фибропластический ГН как исход ряда заболеваний (фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, очаговый мезангиопролиферативный ГН, липоидный нефроз).

Многие исследователи пытались создать клинико-морфологические классификации ГН [Habib R., 1961; Zollinger H., 1966, 1974; Heptinstall R., 1966; Bohle A. et al., 1969], однако они мало используются, так как недостаточно выдержаны в отношении выбранных критериев. Понимая это, авторы стараются исправить положение. H. Zollinger (1974), например, руководствуется прежде всего морфологическими, а R. Heptinstall (1977) — морфопатогенетическими критериями. Морфопатогенетический принцип в последнее время становится ведущим в классификациях ГН [Серов В. В. и др., 1977; Heptinstall R., 1974; Philipp H. et al., 1976]. Однако принципиальных различий в этих классификациях нет. Приводим морфопатогенетическую классификацию В. В. Серова и соавт. (1977), которой мы будем пользоваться при рассмотрении морфологических форм.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

A. ГН, обусловленный иммунологическими механизмами

I. Иммунокомплексный ГН

1. Первичный установленной этиологии:

- а) постстрептококковый ГН (экссудативный, пролиферативный и смешанный);
- б) ГН, связанный с другими бактериальными, вирусными и паразитарными инфекциями (стафилококковый, пневмококковый, малярийный и др.).

2. Первичный неустановленной этиологии:

- а) мембранозный ГН (мембранозная нефропатия);
- б) мезангиальный ГН (мезангиомембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный, лобулярный);
- в) мезангиальный (мезангиокапиллярный) ГН с плотными депозитами — «болезнь плотных депозитов», «болезнь плотных мембран»;
- г) IgA-нефрит, болезнь Берже;
- д) подострый (быстро прогрессирующий) ГН (экстракапиллярный пролиферативный);
- е) диффузный фибропластический ГН.

3. Вторичный (связанный с системными заболеваниями) неустановленной этиологии:

- а) волчаночный нефрит;
- б) ревматический нефрит;
- в) ревматоидный нефрит;
- г) нефрит при геморрагическом васкулите;
- д) нефрит при узелковом периартериите;
- е) печеночная гломерулопатия;
- ж) нефропатия при идиопатической смешанной криоглобулинемии;
- з) нефропатия беременных.

II. ГН с вызванным антителами механизмом развития:

- а) ГН синдрома Гудпасчера;
- б) варианты подострого (быстро прогрессирующего) ГН (экстракапиллярного пролиферативного);
- в) варианты мезангиального ГН.

- Б. ГН, не обусловленный иммунологическими механизмами:**
- а) липоидный нефроз (нефропатия с минимальными изменениями);
 - б) фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз;
 - в) очаговый фибропластический ГН.

Однако в клинической практике ГН по-прежнему подразделяется на острый, подострый и хронический, что заставляет определять для каждой клинической формы наиболее вероятные морфологические эквиваленты.

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Диагноз острого ГН ставится на основании определенных клинических и лабораторных критериев — острое начало заболевания после перенесенной инфекции, чаще всего стрептококковой: отеки, гематурия, гипертония, серологические доказательства инфекции, низкий уровень β_2 с в сыворотке крови, спонтанное улучшение в течение нескольких дней или недель. Если заболевание затягивается, говорят об остром ГН затянувшегося течения.

Морфологическая картина при исследовании биоптата почки неоднозначна и зависит от того, как быстро от начала заболевания произведена биопсия. В настоящее время большинство исследователей считают морфологическим эквивалентом острого ГН картину острого постстрептококкового ГН. Морфология острого затянувшегося ГН часто не отличается от морфологии первичного хронического ГН. Некоторые формы хронического ГН могут начинаться, подобно острому. В таких случаях значение морфологического диагноза для дифференциальной диагностики форм ГН возрастает.

Изменения в почках при остром постстрептококковом ГН обусловлены отложением в капиллярах клубочков гетерологичных иммунных комплексов. В целом морфологическая картина оценивается как эндокапиллярный пролиферативный ГН, который проходит в своем развитии несколько фаз: экссудативную, экссудативно-пролиферативную, пролиферативную и фазу остаточных явлений [Серов В. В. и др., 1978], сменяющих друг друга. В процесс вовлекаются все почечные клубочки. Они увеличены, сосудистые петли полностью занимают полость капсулы. Капиллярные петли облитерированы набухшими и пролиферирующими эндотелиальными и мезангиальными клетками, мезангий инфильтрирован полиморфоядерными лейкоцитами. Присутствие в полости капсулы клубочков геморрагического экссудата и выраженное полнокровие капиллярных петель позволили выделить геморрагическую форму [Серов В. В., Варшавский В. А., 1977]. Если в капиллярах клубочка преобладают лейкоциты, говорят об экссудативной фазе (форме), при сочетании пролиферации клеток клубочка с лейкоцитарной инфильтрацией — об экссудативно-пролиферативной, в случае преобладания клеточной пролиферации — о пролиферативной фазе (форме) острого ГН (рис. 3).

Инфильтрация клубочка полиморфноядерными лейкоцитами связана с лейкотаксическим свойством компонента, входящего в иммунные комплексы. Много полиморфноядерных лейкоцитов обычно встречается тогда, когда в клубочках обнаруживается много иммунных комплексов [Lewy J. et al., 1971]. Полиморфноядерные лейкоциты наиболее часто присутствуют в биоптатах, взятых вскоре после начала заболевания. Иногда в клубочках выявляются эозинофилы [Fish A. et al., 1970; Lewy J. et al., 1971]. В препаратах полутонких срезов на эпителиальной стороне стенки капилляра можно иногда увидеть узелки — это отложения иммунных комплексов, которые, однако, более достоверно выявляются при иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях (см. ниже).



Рис. 3. Острый постстрептококковый ГН. Полнокровие и лейкоцитарная инфильтрация капилляров клубочка, белковая жидкость в полости капсулы (экссудативная фаза). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.

Пролиферация клеток клубочка, особенно мезангиальных, отражает репаративные процессы. Со временем она уменьшается, но сохраняется довольно долго, особенно в осевой части сосудистого пучка. В материале повторных биопсий, полученных у одного больного через разные промежутки времени от начала заболевания, постоянно обнаруживаются пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса (рис. 4). Эти изменения могут персистировать в течение нескольких месяцев и лет [Heptinstall R., 1974; Kincaid-Smith P., 1975; James J., 1976].

В некоторых клубочках могут пролиферировать клетки, выстилающие их капсулу с образованием полулуний; возможны синехии между капиллярными петлями и капсулой. В период выздоровления нежные синехии могут сохраняться [Heptinstall R., 1974; James J., 1976].

При иммуногистохимическом исследовании в ранние сроки заболевания в капиллярах почечных клубочков обнаруживают-

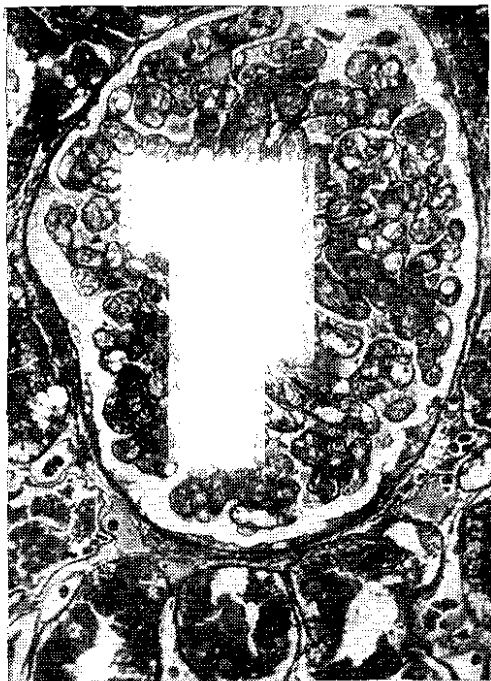
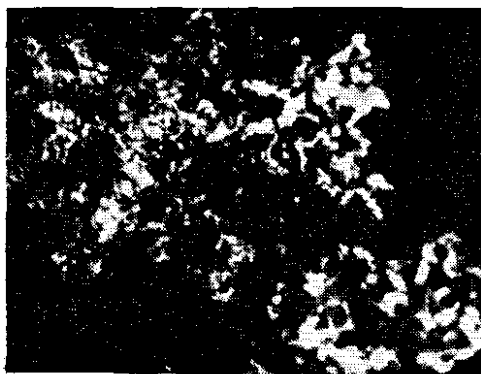


Рис. 4. Острый постстрептококковый ГН. Проплиферация эндотелия и мезангиальных клеток, набухание эндотелия (пролиферативная фаза). Импрегнация серебром полутонких срезов. $\times 400$.

ределения формы ГН. Иногда в клубочках, мезангии и отдельных капиллярах определяется фибриноген [McCluskey R. et al., 1966; Fish A. et al., 1970; Morel-Maroger T. et al., 1972]. N. Westberg и соавт. (1971) обнаруживали там же пропердин.



ся IgG и C_3 (рис. 5), которые распределяются диффузно вдоль стенок капилляров в виде мелких нежных или грубых гранул [Thoenes G., 1976]. Менее характерно сочетание гранулярного и очагового прерывистого линейного свечения, как и очаговое прерывистое линейное распределение IgG и C_3 вдоль сегментов капилляров, прилежащих к мезангию.

Считают, что прерывистое линейное свечение характерно для поздних стадий болезни [Heptinstall R., 1974; Thoenes G., 1976]. Все случаи, когда выявляется линейное распределение иммуноглобулинов, требуют дополнительного электронно-микроскопического исследования для уточнения характера отложений иммуноглобулинов, что важно для оп-

Рис. 5. Гранулярное распределение IgG в стенках капилляров клубочка при остром ГН. Прямой метод Кунса. $\times 900$.



Рис. 6. Субэпителиальные отложения иммунных комплексов (ИК-«горбы») в стенке капилляра клубочка при остром ГН.

БМ — базальная мембрана; Пд — подоцит. Электронограмма. $\times 22\ 000$.

По данным электронно-микроскопического исследования, наиболее патогномичным признаком острого постстрептококкового ГН служат отложения электронно-плотного материала на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров клубочка — так называемые «горбы» (humps) (рис. 6). Им соответствуют отложения IgG и комплемента в составе иммунных комплексов. Эти отложения отделены от lamina densa базальной мембраны светлой зоной lamina rara externa. Цитоплазма отростков подоцитов окружает отложения, в ней появляются электронно-плотный материал и лизосомы, что свидетельствует об элиминации иммунных комплексов подоцитами [Купрянова Л. А., 1978]. Наибольшее количество «горбов» обнаруживается в первые 2—6 нед заболевания; со временем их количество уменьшается [Herdson P. et al., 1966; Michael A. et al., 1966; Jeppings R., 1967]. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются утолщение и набухание базальной мембраны капилляров, ее истончение, расщепление, образование полостей и разрывов, неравномерная плотность, неправильные контуры [Kimmelstiel P. et al., 1967]. Подтверждаются результаты светооптического исследования относительно пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток и инфильтрация клубочка полиморфноядерными лейкоцитами; часто

лейкоциты обнаруживаются между базальной мембраной капилляра и эндотелием.

Изменения канальцев при остром ГН выражены меньше, чем клубочков. У больных с протениурией находят гиалиново-капельную, реже вакуольную дистрофию эпителия проксимальных канальцев, в просветах канальцев — эритроциты, белковые цилиндры, иногда лейкоциты, особенно в тех случаях, когда выражена лейкоцитарная инфильтрация клубочков. Реже встречаются некроз клеток канальцев, уплощение эпителия, субатрофия, расширение просветов дистальных канальцев, разрывы стенок [Heptinstall R., 1974].

В интерстиции почки выражены отек, очаговая лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, встречаются очаги склероза.

Изменения артерий и артериол представлены обычно плазматическим пропитыванием, реже фибриноидным некрозом стенок, что сопровождается острой почечной недостаточностью (ОПН). Изменения сосудов часто бывают причиной ишемических повреждений клубочков [Kincaid-Smith P., 1975].

Для острого затянувшегося ГН характерны изменения, свойственные его хроническим формам: мезангиопролиферативному, мезангиокапиллярному, мембранозному, фибропластическому (см. соответствующие разделы). Считают, что острый пролиферативный ГН может трансформироваться в другие формы, в частности в мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный и фибропластический [Glasgow E., White R., 1973; Kincaid-Smith P., 1975]. Однако в ряде таких случаев морфологическое исследование дает основания расценивать ГН как хронический. Решить вопрос о переходе острого ГН в хронический можно лишь после сопоставления результатов повторных биопсий, в том числе в ранние сроки заболевания.

Почки при остром ГН симметрично увеличены, бледны или полнокровны, с геморрагиями. На разрезе ткань выбухает вследствие интерстициального отека, корковый слой утолщен, клубочки под лупой обычно определяются в виде серых прозрачных точек.

ПОДОСТРЫЙ (БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острая олигурическая или анурическая форма ГН характеризуется быстрым прогрессирующим течением и заканчивается смертью больного от почечной недостаточности в течение недель или месяцев. Морфологическим эквивалентом этой формы ГН является экстракапиллярный пролиферативный ГН. Доказано, что именно с экстракапиллярной пролиферацией и образованием полулуний в 80% почечных клубочков связано быстро прогрессирующее течение ГН.

Этиологически и патогенетически экстракапиллярный пролиферативный ГН неоднороден. Он представлен несколькими

заболеваниями, которые могут рассматриваться как самостоятельные. Основу быстро прогрессирующего ГН составляют идиопатический быстро прогрессирующий ГН и ГН синдрома Гудпасчера — заболевания, обусловленного повреждающим действием антител против антигена гломерулярной базальной мембраны. Кроме того, клинические и морфологические признаки быстро прогрессирующего ГН могут иметь формы иммунокомплексного ГН: острый постстрептококковый [Baldwin D. et al., 1974] и мембранопротролиферативный [Habib R. et al., 1973], ГН при синдроме Шенлейна—Геноха [Meadows R. et al., 1973], узелковом периаартериите [Kincaid-Smith P., 1975] и даже мембранозный ГН [Moozthy A. et al., 1975; Nichol森 G. et al., 1975; Wihitworth J. et al., 1976]. Таким образом, при экстракапиллярном ГН фоном могут быть пролиферативные (см. Острый гломерулонефрит), мезангиопротролиферативные, мезангиокапиллярные, мембранозные изменения (см. Хронический гломерулонефрит).

Для быстро прогрессирующего ГН характерны как интра-, так и экстракапиллярные изменения (рис. 7). Обязательным компонентом внутрикапиллярных изменений являются фибриновые тромбы; фибрин обнаруживается в составе массивных субэндотелиальных отложений и иногда полностью облитерирует просветы капилляров. Другой особенностью изменений сосудистого пучка клубочка являются некроз стенок капилляров и их разрывы, через которые фибрин попадает в полость капсулы клубочка (рис. 8). Некоторые авторы считают, что в формировании разрывов стенок капилляров участвуют полиморфноядерные лейкоциты [Stejskal J. et al., 1973; Min K. et al., 1974; Rosen S., 1975].

Весьма типичны изменения эпителия капсулы клубочка. Он становится высоким, пролиферирует, образует скопления, которые частично или полностью окружают капиллярные петли клубочка — образуются полулуния (рис. 7). Уже на ранних этапах формирования полулуний происходит очаговый коллапс капилляров, который усиливается по мере увеличения размеров полулуний. По мере того как полулуния созревают, между эпителиальными клетками появляются мембраноподобное вещество и пучки коллагеновых волокон. Эпителиальные полулуния становятся фиброзноэпителиальными, а затем полностью склерозируются и гиалинизируются. В формировании полулуний могут участвовать и подоциты, число которых возрастает, причем увеличение количества подоцитов иногда опережает пролиферацию париетального эпителия [Vasani R. et al., 1968; Morita T. et al., 1973]. Подоциты теряют малые отростки, в их цитоплазме появляется хорошо развитая зернистая цитоплазматическая сеть. Среди пролиферирующих клеток обнаруживается фибрин, который также встречается в виде небольших скоплений внутри сформированных полулуний [Rosen S., 1975]. Процесс формирования полулуний сопровож-



Рис. 7. Экстракапиллярный пролиферативный ГН. Проплиферация клеток капсулы клубочка с образованием полулуния. Окраска полутонкого среза метиленовым голубым — азуром II — фуксином. $\times 400$.

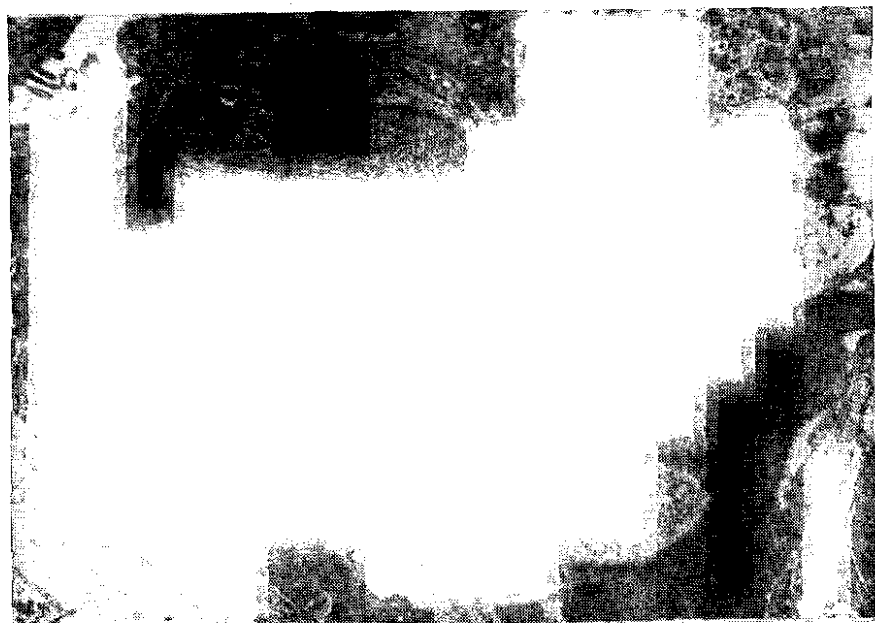
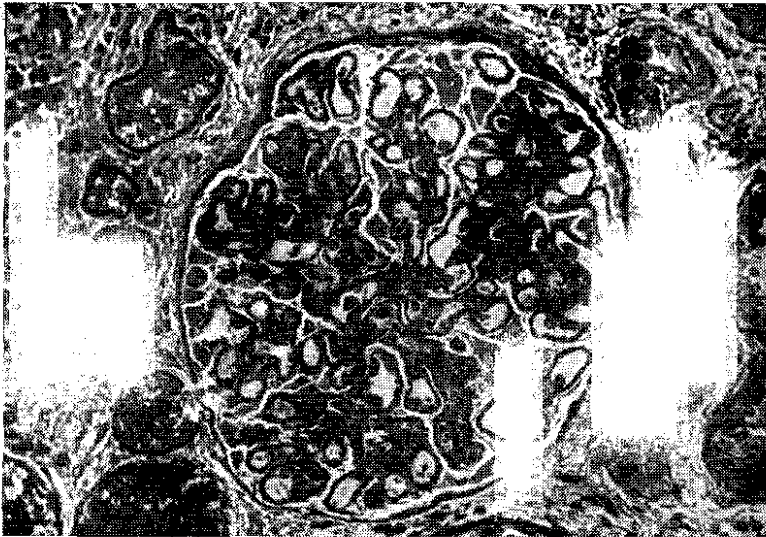


Рис. 8. Экстракапиллярный пролиферативный ГН. Некроз стенки капилляра (СК), в просвете его скопления фибрина (Ф). Электронограмма. $\times 12\ 000$.



Фиг. 9. Мембранозный ГН. Диффузное утолщение стенок капилляров. Окраска полутонкого среза метиленовым голубым — азуром II — фуксином. $\times 400$.

дается разрывом капсулы клубочка. Разрывы обычно встречаются тогда, когда вокруг клубочков обнаруживаются массивные инфильтраты, состоящие из полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеаров, причем эти клетки иногда проникают в полулуния и сосудистый пучок.

В ряде наблюдений экстракапиллярного продуктивного ГН фонные изменения не выражены, интракапиллярная пролиферация клеток и некрозы петель отсутствуют, но вместе с тем сосудистые петли коллабированы и сдавлены полулуниями. R. Heptinstall (1974) считает, что такие изменения наиболее характерны для вызванного антителами повреждения клубочков. Действительно, в таких случаях чаще выявляются линейные отложения IgG; прогноз у таких больных хуже, чем при экстракапиллярном ГН с эндокапиллярными пролиферативными и мезангиокапиллярными изменениями [Kincaid-Smith P., 1975].

Различный характер иммунофлюоресценции IgG и C₃ в клубочках (линейный и гранулярный), выявляемый при иммуногистохимическом исследовании ткани почек [Panique G. et al., 1975; Tsai C. et al., 1975; Whithworth J. et al., 1976; Thoenes W., 1976], свидетельствует в пользу того, что экстракапиллярная реакция в почечных клубочках не является специфической и отражает различные иммунопатологические механизмы развития экстракапиллярного ГН. Линейный характер распределения IgG и C₃ рассматривается как доказательство обусловленного антителами механизма поражения базальных мембран. Об

этом механизме свидетельствуют и циркулирующие антитела к базальной мембране капилляров клубочка [Wilson C., Dixon F., 1973].

Изменения, обнаруживаемые при электронно-микроскопическом исследовании, переменны. Для идиопатического быстро прогрессирующего ГН и ГН синдрома Гудпасчера характерны расширение lamina rara interna базальной мембраны капилляров, разрыв ее, набухание эндотелия, исчезновение малых отростков подоцитов, скопления фибрина в капиллярах. Если экстракапиллярный пролиферативный ГН развивается на фоне другой формы ГН, то при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются признаки, свойственные этой форме (см. соответствующие разделы).

В проксимальных и дистальных канальцах при подостром ГН находят гиалиново-капельную или вакуольную дистрофию эпителия, а у больных с нефротическим синдромом — и жировую дистрофию эпителия. В просвете канальцев определяются цилиндры и эритроциты. Описаны очаговые некрозы эпителия канальцев с разрывом тубулярной базальной мембраны (Berglyne G., Baker S., 1964). Строма коркового и мозгового отделов отечна, в сосудах — явления плазморрагии.

Почки увеличены, бледны, с петехиальными геморрагиями и гладкой поверхностью. Корковый слой широкий, клубочки под лупой имеют вид серых прозрачных точек.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический ГН — заболевание, отличающееся распространенным прогрессирующим поражением почек, прежде всего клубочков, которое при естественном течении неминуемо приводит к резкой убыли функционирующей почечной паренхимы и развитию хронической почечной недостаточности [Ратнер М. Я. и др., 1977].

Клинически хронический ГН подразделяется на латентную, гематурическую, гипертоническую, нефротическую и смешанную формы. Единого морфологического эквивалента заболевания нет. На основании комплексного морфологического исследования почечной ткани выделено несколько типов (форм), каждый из которых относительно самостоятелен, за исключением фибропластического ГН и вторично сморщенной почки, завершающих развитие любого типа хронического ГН.

Мембранозный гломерулонефрит. В современной литературе он описывается под несколькими названиями [Серов В. В., Куприянова О. А., 1975; Rosen S., 1971]: мембранозная, или эпимембранозная, нефропатия, перимембранозный, или экстрамембранозный, ГН. Заболевание характеризуется скрытым началом, хроническим течением, клинически проявляется протеинурией (неселективной) или НС, иногда с гематурией. Это иммунокомплексный ГН, причем в $\frac{2}{3}$ случаев антиген остается

неизвестен. Таким антигеном может быть опухолевый, карциноэмбриональный антиген, антиген щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев. Мембранозный ГН описан у больных с инфекционными и паразитарными заболеваниями: врожденным и вторичным сифилисом, филяриазом, малярией, шистосомозом. Известно возникновение мембранозного ГН под влиянием медикаментов, содержащих золото и ртуть, а также параметадона, триметадона, d-пенициллина.

При гистологическом исследовании почечной ткани во всех клубочках выявляется диффузное утолщение стенок капилляров, просветы которых широко открыты (рис. 9); количество клеток не увеличено, однако возможна небольшая и даже умеренная пролиферация мезангиальных клеток [Porth P., Williams G., 1973], могут встретиться единичные полиморфноядерные лейкоциты; возможно и уменьшение количества клеток в клубочке [Combes B. et al., 1971; Glasgow E., White R., 1973]. В клубочках встречаются склероз отдельных капиллярных петель, их единичные синехии с капсулой клубочка [Куприянова Л. А., 1978].

Основным диагностическим критерием на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» базальных мембран капилляров, которые выявляются при исследовании тонких срезов, импрегнированных серебром по Джонсу — Моури (рис. 10). Однако в ранних стадиях заболевания «пунктирность» и «шипики» могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны «расщепление» и «удвоение» базальных мембран.

При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживаются IgG, IgA, IgM, C₃ и фибрин. Наиболее характерна фиксация IgG и C₃; IgM встречается реже, еще более редко — IgA и фибрин. Характерно диффузное гранулярное распределение (рис. 11) иммуноглобулинов и компонента (McCluskey R., 1971; Thoenes G., 1976). Помимо гранулярного, иногда обнаруживают линейное распределение иммуноглобулинов, что связано с недостаточной разрешающей способностью оптических приборов либо с массивностью отложений иммуноглобулинов, когда гранулы, сливаясь между собой, дают эффект линейного свечения [Серов В. В., Куприянова Л. А., 1975; Thoenes G., 1976]. Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера изменений в таких наблюдениях.

Фиксация C₃ не так постоянна и интенсивна, как IgG, что объясняют существованием подгрупп IgG, не фиксирующих C₃, или фиксирующих другие компоненты системы компонента [Gluck M. et al., 1973]. Уменьшение фиксации IgG отмечается у больных в состоянии клинической ремиссии [Variety J. et al., 1970].

Изменения, обнаруживаемые при электронно-микроскопическом исследовании в стенках капилляров клубочков, были названы J. Churg и E. Grishman (1959) мембранозной трансфор-



Рис. 10. «Пунктирность» и «шипики» БМ капилляров клубочка при мембранозном ГН. Импрегнация серебром полутонкого среза. $\times 900$.

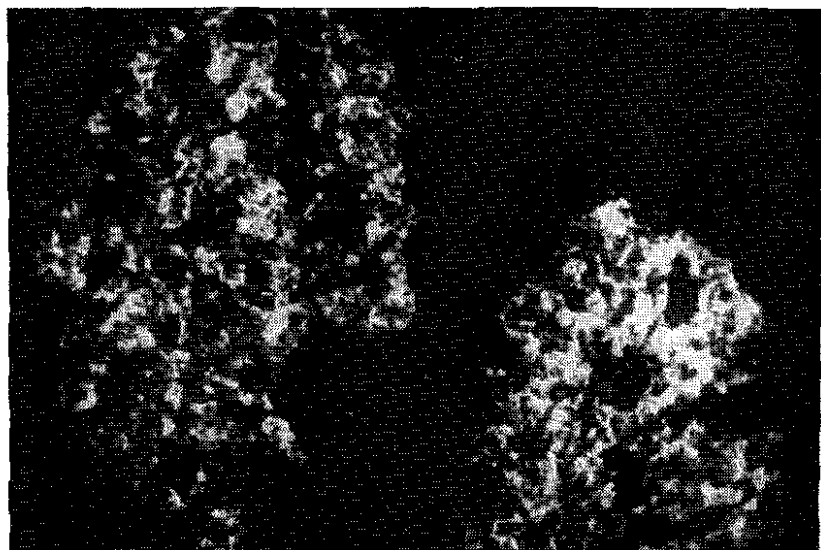


Рис. 11. Гранулярное распределение IgG в стенках капилляров клубочка при мембранозном ГН. Прямой метод Кунса. $\times 600$.



Рис. 12. Мелкозернистый материал иммунных комплексов (ИК) внутри резко утолщенной БМ (III стадия мембранозной трансформации). Пд — подоцит. Электронограмма. $\times 12\ 000$.

мацией. При этом на субэпителиальной стороне базальной мембраны определяют электронно-плотный материал (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента), отдельные скопления которого отделены друг от друга выступами lamina densa в сторону эпителия, в результате чего базальная мембрана имеет вид гребня. В последующих работах [Pollak V. et al., 1968; Variety J. et al., 1969; Churg J. et al., 1973, и др.] были выделены стадии развития мембранозной трансформации, прослежена их динамика (рис. 12). К первой стадии большинство исследователей относят такие изменения, когда светооптически базальная мембрана капилляров не изменена, а электронно-микроскопически на ее эпителиальной стороне выявляются гранулы электронно-плотного материала, хорошо отграниченные от lamina densa базальной мембраны тонким слоем lamina rara externa; пролиферация клеток отсутствует. Изменения очаговые, сегментарные.

Во второй стадии мембранозной трансформации светооптически выявляется утолщение стенок капилляров, при серебрянии тонких срезов находят «пунктирность» базальной мембраны и «шипики», отходящие в сторону эпителия. Электронно-микроскопически на эпителиальной стороне базальной мембраны множество отложений электронно-плотного материала в ви-

де гранул, разделенных выростами lamina densa базальной мембраны; гранулы электронно-плотного материала диффузно распределены по базальной мембране всех капилляров.

Третья стадия мембранозной трансформации светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронно-микроскопическом исследовании отложения электронно-плотного материала окружены веществом базальной мембраны, имеют зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем в первой и второй стадиях.

В четвертой стадии (поздней) базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров резко сужены. Электронно-микроскопически в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты.

Первые две стадии мембранозной трансформации выявляются у больных на 1—2-м году болезни; при них возможна ремиссия НС, обусловливаемая регрессом мембранозной трансформации. Третья стадия мембранозной трансформации наблюдается у больных на 3—4-м году болезни, а четвертая — в период от 2 до 10 лет болезни и позднее [Echrenreich I., Churg J., 1968].

Изменения мембраны гломерулярного фильтра при мембранозном ГН — основная причина высокой протеинурии. Однако она связана и с резорбтивной недостаточностью канальцев и стромы. Морфология этой недостаточности выражается в гиалиново-капельной, гидрической и жировой дистрофии и атрофии эпителия канальцев. Атрофия канальцев развивается по мере прогрессирования заболевания [Heptinstall R., 1974]. В интерстиции — явления склероза; здесь же обнаруживают большие клетки со светлой пенистой цитоплазмой (см. Нефротический синдром). Сосуды в ранние сроки заболевания без особенностей; в более поздних стадиях выявляются изменения, характерные для артериальной гипертонии.

Почки больных, умерших в ранних стадиях болезни, увеличенные, бледные, гладкие. Спустя несколько лет болезни при почечной недостаточности почки нормальной величины или немного уменьшены, их поверхность гладкая или слегка зернистая, на разрезе корковый слой желтый, пятнистый [Heptinstall R., 1974].

Мезангиальный гломерулонефрит. В эту группу объединены типы (формы), близкие по морфогенезу; их возникновение связано с отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием капилляров клубочка и реакцией прежде всего мезангия на эти отложения [Серов В. В. и др., 1978]. Клинически эта группа неоднородна, однако на основании клинико-лабораторных данных и результатов морфологического исследе-

дования, включающего светооптическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое, в ней выделяются относительно стабильные варианты. Их общими морфологическими признаками служат расширение мезангия сосудистого пучка клубочка, пролиферация мезангиальных клеток, накопление мезангиального матрикса. Изменения стенок капилляров связаны не только с отложением иммуноглобулинов под эндотелием, но и с интерпозицией мезангия [Ara-kawa M., Kimmelstiel P., 1969], которая представлена выселением отростков мезангиальных клеток и вещества мезангиального матрикса на периферию капиллярных петель, что создает



Рис. 13. Мезангиальный ГН. Мезангиомембранозный вариант: очаговое утолщение БМ капилляров, расширение мезангия отдельных сосудистых долек. Импрегнация серебром полутонкого среза. $\times 400$.

светооптический феномен двухконтурности или расщепления базальных мембран капилляров клубочка [Серов В. В., 1970]. По характеру и выраженности изменений мезангия и стенок капилляров мезангиальный ГН подразделяют на мезангиомембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный и лобулярный варианты [Серов В. В. и др., 1978].

Для мезангиомембранозного ГН светооптически характерны небольшие изменения в клубочках, связанные с расширением мезангия в результате отложений иммунных комплексов и накоплением мезангиального матрикса без пролиферации мезангиальных клеток (рис. 13). Возможно очаговое утолщение или удвоение (расщепление) базальных мембран капилляров, прилежащих к мезангиальной области сосудистых долек. Клубочки не увеличены. Аналогами мезангиомембранозного ГН в зарубежной литературе являются «минимальные изменения с расширением мезангиального матрикса» (форма, не связанная с липоидным нефрозом) и «мезангиальный нефрит», выделяемые P. Kincaid-Smith (1975). К аналогу этого варианта можно отнести минимальные изменения без НС [Fischbach H., 1976], которые рассматриваются как стадия мезангиопролиферативного ГН или как самостоятельная форма.

При иммуногистохимическом исследовании в случае мезангиомембранозного ГН выявляют отложения IgG, реже IgM и еще реже IgA [Варшавский В. А., 1979] комковатого очагового линейного характера или в виде клякс, что характерно для отложений в мезангии.

Электронно-микроскопически мезангий расширен, выражены явления очаговой интерпозиции мезангия, мезангиальные клетки гипертрофированы, активны, увеличено количество цитоплазматических отростков и мембраноподобного вещества между отростками. В мезангии и под эндотелием — небольшие скопления электронно-плотного материала, соответствующие отложениям иммуноглобулинов, выявляемым при иммуногистохимическом исследовании. Подоциты и эндотелий изменяются лишь тогда, когда у больных выражена протенинурия или НС (см. Морфология нефротического синдрома).

Клинически мезангиомембранозный ГН проявляется гематурией, протенинурией, НС [Варшавский В. А., 1979]. При последнем дифференциальную морфологическую диагностику этого варианта мезангиального ГН следует проводить с минимальными изменениями при липоидном нефрозе, начальными изменениями при фокальном сегментарном гломерулярном гиалинозе, с ранними изменениями при мембранозном ГН. Если у больных персистирует протенинурия или гематурия, то заболевание следует дифференцировать с остаточными явлениями перенесенного острого постинфекционного (постстрептококкового) пролиферативного ГН (см. Острый гломерулонефрит), причем дифференциальная диагностика в этих случаях трудна. Часть случаев мезангиомембранозного ГН можно отнести к так называемой IgA-нефропатии или болезни Берже.

Для мезангиопролиферативного ГН характерно расширение мезангия, связанное прежде всего с пролиферацией мезангиальных клеток. Она сопровождается очаговым накоплением мезангиального матрикса, очаговым утолщением и удвоением базальных мембран в участках капиллярной стенки, прилежащих к мезангию. Расширение мезангия в результате гиперплазии мезангиальных клеток и накопления мембраноподобного вещества ведет к расширению осевой части сосудистого пучка, укрупнению сосудистых долек. Диффузная интракапиллярная пролиферация клеток дополняется фибропластическими изменениями: клубочки приобретают лапчатый вид, нередко между капиллярами и капсулой клубочка появляются синехии.

Имуногистохимически в стенках капилляров и в мезангии определяют отложения IgG, IgA, комплемента. Эти отложения комковатые или очагово-линейные. При электронно-микроскопическом исследовании отложения электронно-плотного материала находят в мезангии и под эндотелием; мезангиальные клетки активны, их количество увеличено. Изменения эндотелия и подоцитов не имеют каких-либо характерных черт.

Клинически этому варианту мезангиального ГН свойственны гематурическая и протеинурически-гематурическая, однако возможны нефротическая и гипертоническая формы.

У больных с НС и морфологическими проявлениями мезангиопролиферативного ГН расширение мезангия обусловлено преимущественно увеличением мезангиального матрикса и настолько выражено, что картина может походить на лобулярный ГН. При прогрессировании изменений возможен переход в лобулярный ГН [Kincaid-Smith P., 1975].

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, клинически проявляющийся возвратной гематурией и характеризующийся отложением IgA в мезангии капилляров клубочков, выделен J. Berger (1969) в относительно самостоятельную форму — IgA-нефропатию, которая стала именоваться болезнью Берже (J. Berger). Структура отложений IgA при иммуногистохимическом исследовании может быть гомогенной, иногда нежно-гранулярной или кляксоподобной [Thoenes G., 1976]. Электроно-микроскопически выявляют отложения электронно-плотного материала в мезангии, обычно под базальной мембраной, реже внутри мезангиального матрикса, изредка на периферии капиллярных петель [Zimmerman S., Burkholder P., 1975], но, как правило, ближе к мезангию. Отмечают увеличение количества мембраноподобного материала в мезангии, гиперплазия мезангиальных клеток [Finlayson G. et al., 1975]. При обострении заболевания на первый план могут выступать изменения интерстиция и сосудов, в связи с чем возможен ошибочный диагноз хронического интерстициального нефрита [Berger J., 1975].

Иногда IgA-нефропатию рассматривают в группе так называемого очагового ГН [Heptinstall R., 1974]. Однако, как показал W. Thoenes (1976), IgA обнаруживается во всех клубочках. По данным W. Thoenes, до 50% наблюдений мезангиального пролиферативного ГН являются IgA-положительными и 38% из них можно отнести к IgA-нефропатии, однако почти в $\frac{2}{3}$ IgA-положительных биопсий имеется гистологическая картина мезангиопролиферативного ГН.

Отложения IgA в мезангии у больных с возвратной гематурией отличают эту группу больных от больных с постстрептококковым ГН в стадии выздоровления, у которых персистирует гематурия, а в биоптатах почек выявляется остаточная пролиферация мезангиальных клеток [Sagel I. et al., 1973; Thoenes W., 1976]. Исследование повторных биоптатов почек [Kincaid-Smith P., 1975] показало, что в начале заболевания в таких случаях клубочки могут быть нормальными, позднее выявляется сегментарная или диффузная пролиферация клеток с расширением мезангия и процесс может завершаться мезангиокапиллярными изменениями; в более поздние сроки в клубочках отмечают фокальный и сегментарный склероз. Тогда в одном и том же биоптате можно обнаружить как фокальную

и сегментарную пролиферацию клеток, так и фокальный и сегментарный гиалиноз и склероз сосудистых долек. Присоединение сегментарного гломерулярного склероза, как и протеинурии, служит прогностически неблагоприятным фактором [Roy P. et al., 1973].

Патогенез IgA-нефропатии неизвестен. Заболеванию предшествует инфекция респираторного тракта. Предполагают специфическую активность антимезангиальных антител [Day I. et al., 1973; Lowance D. et al., 1973]. В группе больных J. Sissons и соавт. (1975) отметили высокую частоту семейной IgA-нефропатии.

Мезангиокапиллярный ГН — вариант мезангиально-го ГН, при котором наряду с выраженной пролиферацией мезангиальных клеток наблюдается неравномерное диффузное утолщение стенок капилляров. При ШИК-реакции и серебрянии срезов выявляется диффузная двухконтурность базальных мембран капилляров клубочка (рис. 15), которая служит важным диагностическим признаком этого варианта ГН [Kincaid-Smith P., 1975]. В процесс вовлекаются все клубочки, они увеличены, сосудистый пучок имеет дольчатое строение, просветы капилляров сужены, в них иногда обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты. Иногда встречаются полулуния, синехии сосудистых долек с капсулой клубочка.

При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочка находят отложения IgG и C₃, иногда IgM и IgA, фибрин. Может определяться только C₃ или другие компоненты комплемента [McDonald M., 1973; Habib R. et al., 1975]. Иммуноглобулины и комплемент распределены в виде гирлянд или лент по периферии капилляров, иногда имеют вид гранул [Thoenes W., 1976].

В зарубежной литературе на основании электронно-микроскопического исследования выделено три типа мезангиокапиллярного (мембранопролиферативного) ГН. Первый — мембранопролиферативный ГН с субэндотелиальными отложениями электронно-плотного материала иммунных комплексов (Mogel-Maroger L., 1973; Habib R., Levy M., 1975; Habib R. et al., 1975) (рис. 16). С отложениями иммунных комплексов под эндотелием в таких случаях сочетаются гиперплазия и интерпозиция мезангия, обуславливающие феномен двухконтурности базальных мембран капилляров; собственно базальная мембрана капилляров клубочка при этом не изменена.

Второй тип — мембранопролиферативный ГН с плотными отложениями, или «болезнь плотных отложений», «болезнь плотных мембран», впервые описанная J. Berger и P. Galle (1963). Отложения электронно-плотного материала обнаруживают внутри резко утолщенной lamina densa базальной мембраны капилляров; они занимают всю толщу lamina densa и прослеживаются на всем протяжении базальной мембраны во всех капиллярах. Лишь иногда отложения могут прерываться,

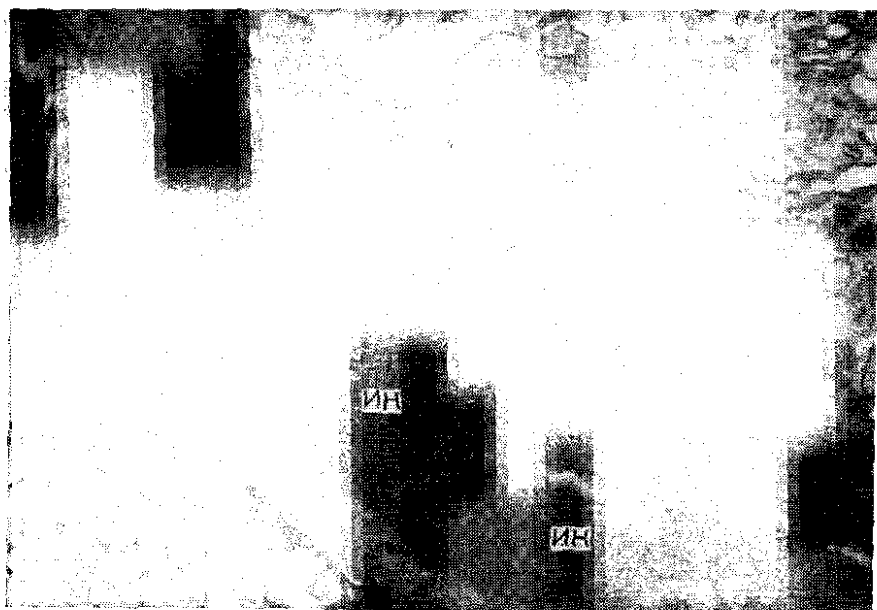


Рис. 14. Кляксоподобное распределение IgA в мезангии клубочков при мезангиальном ГН. Прямой метод Кууса. $\times 400$.



Рис. 15. Мезангиокапиллярный вариант: диффузная двухконтурность БМ капилляров, выраженная пролиферация мезангиальных клеток. Импрегнация серебром полутонкого среза. $\times 400$.

Рис. 16. Электронно-плотный материал ИК в субэндотелиальных отделах БМ при мезангиальном ГН. Эн — эндотелий. Электронограмма. $\times 12\ 000$.



и тогда между ними видны участки нормальной мембраны. Редко встречаются отложения электронно-плотного материала субэпителиально в виде «горбов» и в базальной мембране капсулы клубочков и канальцев. Гиперплазия мезангиальных клеток не так выражена, интерпозиция мезангия обнаруживается не столь постоянно, но часто развивается пролиферация клеток капсулы клубочка с формированием фиброэпителиальных полулуний.

Третий тип [Anders P., Thoenes V., 1977] напоминает мембранозный ГН тем, что пролиферация мезангиальных клеток невелика и при серебрении срезов в отдельных сегментах встречаются характерные «шипики». Однако электронно-микроскопически обнаруживают участки замещения базальной мембраны материалом, не воспринимающим серебро при импрегнации ультратонких срезов.

Клинически все три типа мембранопродлиферативного ГН идентичны.

Лобулярный ГН рассматривается как разновидность мезангиокапиллярного или мембранопродлиферативного [Mandelapakis M. et al., 1971]. Для него характерно расширение мезангия в центральных отделах сосудистых долек клубочка, что определяет его дольчатый рисунок на светооптическом уровне. В связи с пролиферацией мезангиальных клеток, выраженным увеличением мезангиального матрикса в центре долек происходят смещение капиллярных петель к периферии долек, сдавливание и сужение просвета капилляров, что определяет ранний гиалиноз центра сосудистых долек. Иммуногистохимически и электронно-микроскопически в мезангии и под эндотелием капилляров обнаруживаются отложения иммунных комплексов.

Клинически мезангиокапиллярный и лобулярный ГН не различаются. У $1/3$ больных заболевание начинается так же, как острый ГН с макрогематурии и протеинурии, у $2/3$ — с НС обычно в сочетании с микрогематурией; заболевание какое-то время может протекать бессимптомно. Характерна гипокомплементемия [West C., 1976]. Прогноз неблагоприятен.

При разных вариантах мезангиального ГН обязательны изменения канальцев, выраженные в дистрофии эпителия — зернистой, гиалиново-капельной или вакуольной. При мезангиопродлиферативном ГН чаще отмечают субатрофию эпителия, при мезангиокапиллярном и лобулярном — атрофию канальцев; их базальная мембрана утолщается и со временем исчезает [Варшавский В. А., 1979]. Строма коркового и мозгового отделов почек при мезангиальном ГН отечна, с очагами склероза; при мезангиопродлиферативном и мезангиокапиллярном вариантах склероз стромы более выражен и сопровождается очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В сосудах — явления плазморрагии. Если заболевание сопровождается гипертензией, то обнаруживают утолщение интимы и явления

склероза стенок сосудов. Если у больных выражена протеинурия или НС, то морфологически изменения канальцев, стромы и сосудов характерны для НС (см. Морфология нефротического синдрома).

Почки при мезангиальном ГН, если судить об их состоянии по почкам, удаленным перед трансплантацией, обычно плотные, бледные, в корковом слое отмечаются желтые пятна, артерии хорошо контурированы [Neptinstall R., 1974].

Липоидный нефроз (идиопатический НС детей, нефропатия с минимальными изменениями). Термин «липидный нефроз» ввел F. Munk (1913) для обозначения состояний, при которых в моче больных и в эпителии канальцев обнаруживались липиды. Автор полагал, что изменения в почках связаны с общими нарушениями обмена. F. Volhard и Th. Fahr (1914) описывали «липидную дегенерацию канальцев» как первичное самостоятельное заболевание. Позднее M. Lohlein (1918) и E. Bell (1929, 1946) связали массивную протеинурию при липоидном нефрозе с повреждением мембран гломерулярных капилляров. E. Bell в классификации 1946 г. обозначает липоидный нефроз термином «мембранозный гломерулонефрит». Это определило место липоидного нефроза в хроническом гломерулонефрите, которое сохраняется до сих пор, несмотря на то что представления о липоидном нефрозе за прошедшие годы существенно изменились.

Долгое время термины «липидный нефроз», «мембранозный гломерулонефрит», «второй тип нефрита» по A. Ellis, «нефротический синдром» употреблялись как синонимы [Ehrich W. et al., 1952; Parrish A. et al., 1957]. Благодаря работе D. Jones (1957), применившего метод импрегнации серебром тонких срезов почечной ткани у больных с НС, «нефротический нефрит» был подразделен на несколько форм: минимальные гломерулярные изменения, мембранозный ГН и лобулярный ГН. Название «липидный нефроз» оставлено только для своеобразной патологии у детей, проявляющейся нефротическим синдромом и минимальными изменениями в клубочках почек при светооптическом исследовании почечной ткани (рис. 17). Термины «липидный нефроз» и «минимальные изменения» стали использоваться как синонимы.

Сущность «минимальных изменений» раскрылась только тогда, когда для исследования биоптатов почек был использован электронный микроскоп [Farquhar et al., 1957, 1959]. Выяснилось, что при липоидном нефрозе изменяются только подциты, у которых происходит слияние малых отростков на всем протяжении гломерулярных капилляров; базальная мембрана остается неизменной. Эти явления J. Churg назвал «foot processes type» (рис. 18). После нескольких лет болезни к минимальным изменениям присоединяются очаговое утолщение базальных мембран капилляров, увеличение мезангиального матрикса или количества мезангиальных клеток (рис. 18). Ес-



Рис. 17. Липоидный нефроз. Минимальные изменения. Окраска полутонкого среза метиленовым голубым — азуром II — фуксином. $\times 400$.

го белка. Со временем липиды исчезают из эпителия, появляются признаки атрофии канальцев, однако атрофия никогда не бывает значительной и в большинстве наблюдений канальцы сохранены [Heptinstall R., 1974]. Интерстиций почек отечен; к отеку присоединяется разрастание соединительной ткани, среди которой находят пенистые клетки. При длительном течении болезни происходит утолщение интимы сосудов.

Вид почек при липоидном нефрозе без почечной недостаточности (смерть от присоединившейся инфекции) характерен. Они увеличены, очень бледны, их поверхность гладкая, на разрезе ткань набухшая, отечная. В случаях смерти от почечной недостаточности почки немного уменьшены, серого цвета, плотные, их поверхность гладкая, на разрезе выявляется желтая пятнистость.

Проблема липоидного нефроза остается актуальной. По мнению В. Spargo (1975), липоидный нефроз перестает быть лишь «педиатрической проблемой», так как в 20% случаев

ли заболевание ведет к почечной недостаточности, то в клубочках обнаруживают фокальный сегментарный склероз капилляров [Grishman E., Churg J., 1975, и др.]. Однако часть таких наблюдений следует, видимо, отнести к фокальному сегментарному гломерулярному гиалинозу.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов почек при липоидном нефрозе дает отрицательный результат и помогает дифференцировать липоидный нефроз и другие типы ГН. Однако поставить окончательный диагноз можно только на основании результатов электронномикроскопического исследования.

В эпителии проксимальных канальцев в нефротической стадии выявляют двоякопреломляющие липиды (рис. 19) и гранулы резорбированного



Рис. 18. Минимальные изменения. К БМ гломерулярного капилляра прилежит большой отросток подоцита (Пд); малые отростки отсутствуют. Электронограмма. $\times 34\ 000$.

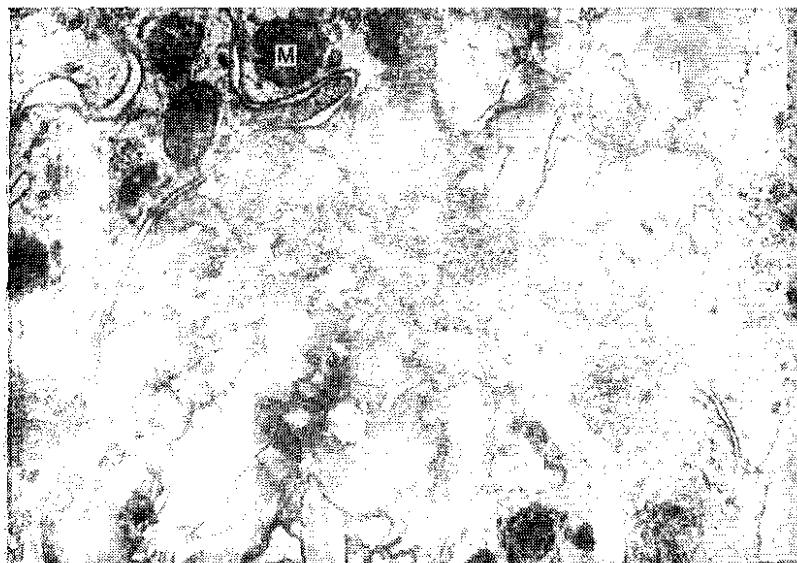


Рис. 19. Липоидный нефроз. Жировая дистрофия эпителия канальца проксимального отдела — включения липидов (Л) в цитоплазме клеток. М — митохондрии. Электронограмма. $\times 60\ 000$.

встречается у взрослых. Однако его диагностика непроста. По данным G. Williams и соавт. (1975), среди больных, у которых при светооптическом исследовании были установлены минимальные изменения, только у $1/3$ при электронно-микроскопическом исследовании были подтверждены изменения foot processes type. По мнению E. McDonald (1973), ГН с минимальными изменениями — категория, не существующая без ультраструктурных исследований. Эту форму следует диагностировать на основании клинических данных (высокоселективная протеинурия без гематурии, отеки, хорошая функция почек, нормальное артериальное давление, чувствительность к стероидам), светооптического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований. Ультраструктурное исследование биоптатов почек сокращает группу больных с минимальными изменениями до небольшого числа детей и взрослых. Прогноз заболевания благоприятный.

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз (очаговый склерозирующий гломерулонефрит). Результаты исследования повторных биопсий почек у больных липоидным нефрозом, длительного наблюдения за такими больными, их реакция на стероидную терапию позволили выделить особую форму идиопатического нефротического синдрома — фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз. Впервые характерные для него изменения в виде сегментарного склероза юкстамедуллярных клубочков были описаны A. Rich (1957) у детей с липоидным нефрозом. Позднее R. Nabib и соавт. (1961) предложили для этих изменений термин «сегментарный гиалиноз», подчеркнув тем самым значение гиалиновых отложений.

Заболевание встречается у детей и молодых людей; большую часть больных составляют лица мужского пола. Клинически оно сходно с липоидным нефрозом, проявляется НС, однако в начале заболевания возможна только протеинурия. НС устойчив к стероидной терапии, лишь иногда стероидзависим; почечная недостаточность развивается через 2—20 лет после начала заболевания [McGowern R., Lauer C., 1973; Kincaid-Smith P., 1975]. В отличие от липоидного нефроза для фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза характерна микро- или макрогематурия; она может персистировать на протяжении всей болезни; протеинурия менее селективна; возможна артериальная гипертония [Heptinstall R., 1974].

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз (фокальный склерозирующий ГН) — единственное состояние, при котором гломерулосклероз начинается исключительно в юкстамедуллярных нефронах [McGovern R., Lauer C., 1973]. В процесс вовлекаются отдельные клубочки (фокальные изменения); в них склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка (сегментарные изменения), остальные клубочки интактны. В начале заболевания на светооптическом уровне изменения квалифицируются как минимальные [Серов В. В. и др., 1982].

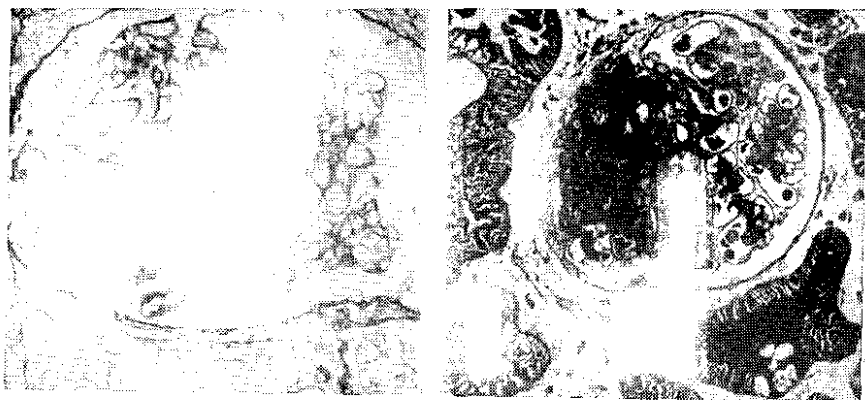


Рис. 20. Очаговый склерозирующий (фибропластический) ГН. Склероз единичных капилляров клубочка, нежные синехии их с капсулой. ШИК-реакция. $\times 400$.

Рис. 21. Сегментарный склероз и гиалиноз сосудов клубочков. Окраска полутонкого среза метиленовым голубым азуром II — фуксином. $\times 400$.

В ранних стадиях болезни электронно-микроскопическое исследование биоптата почки позволяет выявить характерный вид базальной мембраны капилляров клубочка: неровные контуры эндотелиальной поверхности, «обтрепанность» базальной мембраны [Kincaid-Smith P., 1975]. Наиболее частый признак, в большинстве случаев предшествующий появлению очагов сегментарного гиалиноза — единичные нежные синехии капилляров с капсулой клубочка [Saint-Hiller I. et al., 1975] (рис. 20). При развернутой морфологической картине в отдельных капиллярах клубочков появляется гиалиновый материал в виде единичных или множественных шаровидных отложений, обычно связанных с капсулой клубочка (рис. 21). В гиалиновом материале выявляются липиды, поэтому он имеет «пенистый» вид. В клубочках обнаруживаются пенистые клетки — мезангиальные клетки, содержащие липиды (рис. 22) [Серов В. В. и др., 1978; Kincaid-Smith P., 1975; Saint-Hiller Y. et al., 1975]; они появляются и в интерстиции, имея там, естественно, другое происхождение. Появление пенистых клеток означает плохой прогноз. Фокальному сегментарному гиалинозу иногда предшествует увеличение мезангиального матрикса в капиллярах клубочка [Kincaid-Smith P., 1975], но пролиферация клеток отсутствует.

При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков находят IgM [Nash M. et al., 1976; Thoenes W., 1976; Cohen A. et al., 1977]. Возможно, что отложение IgM вторично и происходит тогда, когда уже сформировались характерные изменения. Однако не исключено и значение первичного иммунного механизма [Saint-Hiller Y. et al., 1975] в развитии гломерулярных изменений. По мере прогрессирования болезни

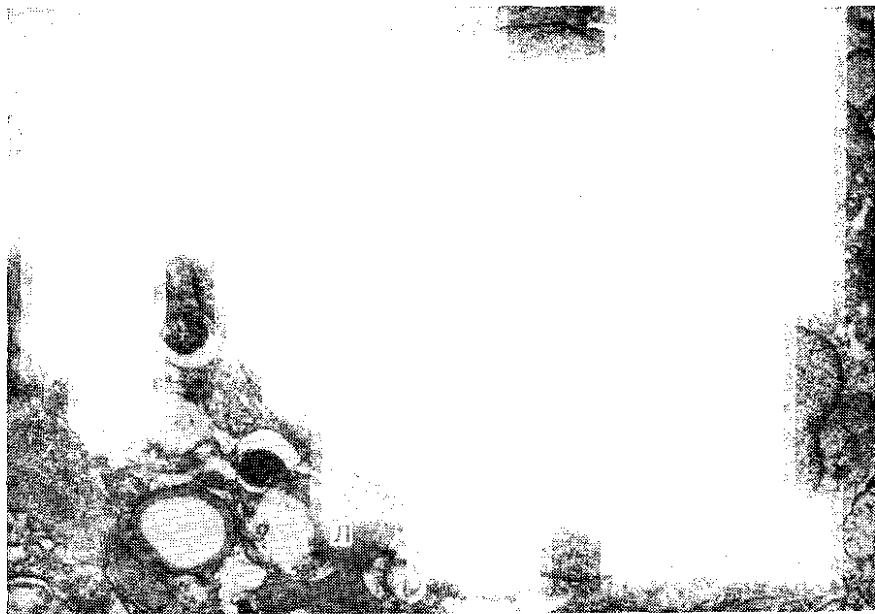


Рис. 22. Липиды (Л) в цитоплазме мезангиальной клетки (МезК) при фокальном сегментарном гломерулярном гиалинозе. Электронограмма. $\times 22\ 000$.

в процесс вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. Выявляется склероз сосудистых долек, затем он становится распространенным и постепенно охватывает сосудистые петли всего клубочка (глобальный склероз).

В канальцах обнаруживаются жировая и белковая дистрофия эпителия, гиалиновые цилиндры в просветах, встречаются мелкие очаги кальцификации. Патогномонично образование очагов коллапса и атрофии канальцев, сопровождающееся склерозом стромы. Распространенность изменений канальцев пропорциональна выраженности изменений в клубочках. Обнаружение в биоптате почки нормальных клубочков одновременно с атрофированными канальцами должно настораживать в отношении фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза.

Внешний вид почек такой же, как при липоидном нефрозе.

Трудность морфологической диагностики этой особой формы идиопатического НС в том, что развитие различных типов ГН может завершиться изменениями, близкими к таковым при фокальном сегментарном гломерулярном гиалинозе. Диагностика этой формы зависит от времени первой биопсии и тем успешнее, чем раньше от начала заболевания произведена биопсия почки.

Фибропластический гломерулонефрит. Эволюция большинства форм ГН завершается присоединением фибропластическо-

го компонента: склероза капиллярных петель клубочка, синехий сосудистых долек с капсулой, образования фиброэпителиальных и фиброзных полулуний, утолщения и склероза капсулы клубочка. Склероз капиллярных петель клубочка обусловлен прогрессирующим накоплением в мезангии и за его пределами мембраноподобного вещества мезангиального матрикса, синтезируемого мезангиальными клетками, что приводит к сдавливанию, облитерации и коллапсу капилляров. В случаях разрывов стенок капилляров мембраноподобное вещество появляется в полости капсулы. Экстракапиллярная пролиферация клеток и образование полулуний связаны с разрывами стенок капилляров и выходом компонентов плазмы в полость капсулы, появлением там скоплений фибрина. Появление фиброэпителиальных полулуний усиливает коллапс сосудов клубочка и способствует развитию его гиалиноза. Гиалиноз сосудов клубочка бывает вызван также массивными отложениями иммуноглобулинов. При гиалинозе клубочка его клеточные элементы, как правило, атрофируются и погибают (рис. 23).

В начале фибропластической трансформации клубочков с помощью светооптической микроскопии, электронной микроскопии и иммуногистохимии удается выявить признаки, свойственные исходной форме ГН; со временем фибропластическая трансформация нивелирует эти признаки. Фибропластические изменения в клубочках сопровождаются дистрофией эпителия проксимальных и дистальных отделов канальцев, субатрофией эпителия, атрофией и коллапсом канальцев, на месте которых разрастается соединительная ткань. Характерны склероз интерстиция мозгового слоя почечной ткани, лимфогистиоцитарные инфильтраты в строме, периваскулярный склероз.

В целом фибропластический ГН представляет собой собирательную эволютивную форму; в свою очередь она подразделяется на диффузный и очаговый фибропластический ГН [Серов В. В. и др., 1978].

При диффузном фибропластическом ГН фибропластической трансформации в той или иной степени подвергаются все клубочки. Когда фибропластические изменения обнаруживаются в отдельных сегментах сосудистого пучка части клубочков, а остальные клубочки имеют незначительные изменения или совсем не изменены, можно говорить об очаговом фибропластическом ГН. Диффузный фибропластический ГН завершает развитие предшествующих ему диффузных форм, а очаговый фибропластический ГН — развитие липоидного нефроза, фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза (очаговый склерозирующий ГН), очаговые формы мезангиомембранозного и мезангиопролиферативного ГН. Таким образом, очаговый фибропластический ГН рассматривается в настоящее время как гетерогенная группа [Варшавский В. А., 1979; Kincaid-Smith P., 1975]. Чаше фибропластический ГН бывает морфологическим выражением длительно текущего за-

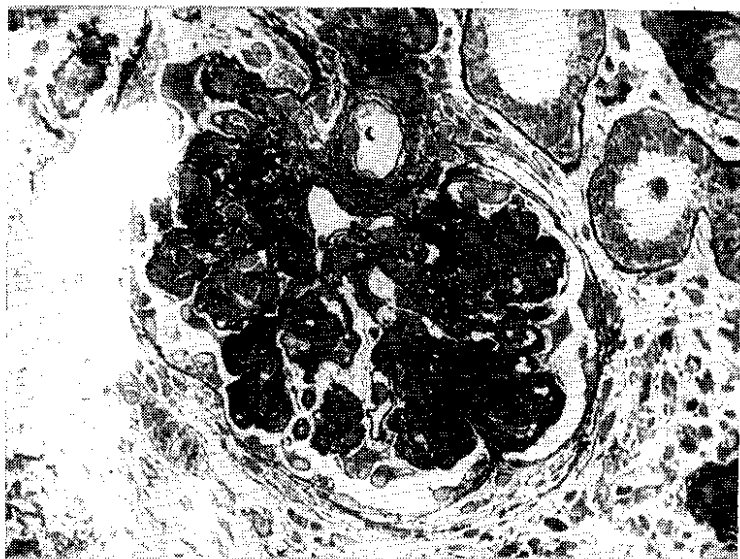


Рис. 23. Диффузный фибропластический ГН. Утолщение БМ капилляров, склероз сосудистых долек, синехии склерозированных долек с капсулой, пролиферация клеток капсулы. Окраска полутонкого среза метиленовым голубым — азуром II — фуксином. $\times 400$.

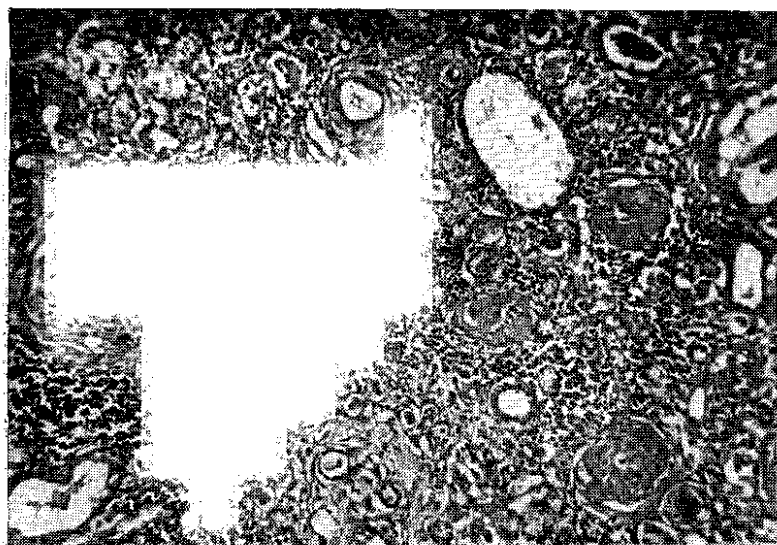


Рис. 24. Склероз и гиалиноз клубочков, коллапс и атрофия канальцев и замещение их соединительной тканью, лимфогистиоцитарные инфильтраты в строме. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 70$.

болевания в нефротической или нефротически-гипертонической форме и, как правило, встречается при терминальном нефрите [Серов В. В., Варшавский В. А., 1977].

Вторично-сморщенная почка. Развивается как итог различных форм ГН. Многие клубочки в таких случаях полностью склерозированы и гиалинизированы, лишь единичные сохранившиеся гломерулы компенсаторно гипертрофированы (рис. 24). С большим трудом можно найти клубочки с изменениями, характерными для той или иной формы диффузного ГН. Склероз и гиалиноз клубочков сопровождаются коллапсом и атрофией канальцев и разрастанием вокруг них соединительной ткани. Просветы сохранившихся канальцев кистозно расширены, заполнены гиалиновыми цилиндрами, их эпителий уплощен, субатрофирован или атрофирован. Строма коркового и мозгового слоев склерозирована. В участках склероза обнаруживаются лимфогистиоцитарные инфильтраты. В стенках артерий и артериол имеются явления гиалиноза и эластофиброза.

При иммуногистохимическом исследовании специфическая люминесценция в ткани почек, как правило, отсутствует; изредка в сохранившихся клубочках можно выявить отложения IgG, иногда фибриноген.

Характерен внешний вид почек: они маленькие, плотные, их поверхность мелкозернистая. Капсула почки снимается с трудом, вместе с частичками почечной ткани. На разрезе выделяются утолщенные стенки сосудов. Кортикальный слой значительно истончен, серого цвета, с геморрагиями, особенно если заболевание сопровождается высоким артериальным давлением; у больных с НС в коре почек обнаруживают желтые пятна. Клубочки под лупой не определяются.

У больных, леченных гемодиализом, почки меньше, чем у тех больных, которым гемодиализ не проводился. Гиалинозу подвергаются все клубочки, атрофия канальцев выражена слабее. В клубочках и канальцах появляются отложения солей кальция, в корковом и мозговом слое — кристаллы оксалатов, окруженные гигантскими клетками.

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Говорить о морфологии НС как о чем-то едином нельзя, так как он объединяет большую группу заболеваний (см. Классификация нефротического синдрома), каждому из которых присуща своя морфология. В то же время у НС есть общие морфологические проявления, связанные с протеинурией — основным признаком и слагаемым синдрома. Протеинурия, обусловленная избыточной фильтрацией белков плазмы, превосходящей реабсорбционные возможности канальцевого эпителия, вызывает структурную перестройку гломерулярного фильтра и канальцевого аппарата. Вначале эта перестройка бывает адаптивной, а затем отражает срыв адаптивных механизмов. Этот

срыв связан с развитием реабсорбционной недостаточности канальцев в отношении белка и ведет как к дальнейшему повреждению клубочков и канальцев, так и к изменениям интерстиция и сосудов почек. Изменения подоцитов однозначны независимо от причины, с которой связано развитие протеинурии. Вначале происходит набухание и укорочение малых отростков подоцитов, фильтрационные щели становятся узкими. Далее наружные листки плазматической мембраны сливаются и образуют соединения, закрывающие фильтрационные щели между малыми отростками. Общее количество малых отростков подоцитов и фильтрационных щелей уменьшается, и малые отростки подоцитов замещаются уплощенной цитоплазмой тела подоцита. Вследствие этого происходит смещение фильтрационной щелевой мембраны в сторону «мочевого пространства», щелевая мембрана образует складки, как бы удваивается; структура подоцитов упрощается, происходит сближение тел и отростков клеток. Полагают, что подобные изменения ведут к нарушению подвижности подоцитов и связаны либо с активным сокращением их цитоплазмы либо с пассивной утратой подоцитами устойчивости цитоплазмы [Seiler M. et al., 1977]. Такие изменения подоцитов продемонстрировали M. Seiler и соавт. (1977) при перфузии почки поликатионами (протамин-сульфат, поли-L-лизин, лизоцим); в то же время полианионы (гепарин, L-глутаминовая кислота, яичный альбумин) и нейтральные полипептиды (поли-DL-аланин, миоглобин) не вызывали подобных изменений подоцитов. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушения подоцитов связаны с изменением электрического заряда в клубочке.

Распространенность изменений подоцитов пропорциональна величине протеинурии и выраженности первичных повреждений гломерулярной базальной мембраны [Casanova S. et al., 1977]. Очаговые нарушения подоцитов коррелируют с умеренной протеинурией, выраженные изменения вплоть до десквамации эпителия обнаруживаются у больных с тяжелой протеинурией. Соответственно небольшие количества иммунных комплексов в гломерулярных капиллярах сопровождаются очаговой перестройкой подоцитов в местах отложений иммунных комплексов, массивные отложения вызывают резко выраженные и распространенные изменения подоцитов вплоть до оголения гломерулярной базальной мембраны. В связи с тем что иммунные комплексы обычно содержат IgG, молекулы которого или нейтральны, или являются слабыми катионами, их отложение в гломерулярной базальной мембране нарушает ее электрическое поле, что и служит причиной повреждения подоцитов и протеинурии.

При протеинурии в цитоплазме подоцитов появляется множество пиноцитозных пузырьков, выявляются хорошо развитая цитоплазматическая сеть, обилие рибосом и полисом, усиливается фибриллярный рисунок цитоплазмы, причем фибриллы

ориентированы по оси возможного сокращения «клеток-насосов». Эти ультраструктурные изменения свидетельствуют о повышенной функциональной активности, эндотелий не меняет своей структуры, хотя и отмечается резко выраженная пиноцитозная активность. Гиперфункция подоцитов сохраняет эндотелий. Морфологическими проявлениями декомпенсации функции подоцитов следует считать выраженную вакуолизацию и отек их цитоплазмы, исчезновение внутриклеточных структур и фибриллярного каркаса и, наконец, десквамацию клеток с оголением базальной мембраны. Декомпенсация функции подоцитов ведет к повреждению эндотелия, он вакуолизируется, набухает, происходит его десквамация, что сопровождается компенсаторной пролиферацией клеток эндотелия.

Повреждение гломерулярного фильтра сопровождается адаптивной гиперплазией мезангиальных клеток, продуцирующих мембраноподобное вещество мезангиального матрикса и вещество базальной мембраны. Отложение этого вещества в мезангии и очаговое утолщение базальной мембраны вблизи активных мезангиальных клеток дополняют структурную адаптивную перестройку гломерулярного фильтра при НС [Серов В. В., Куприянова Л. А., 1972].

Повышенная фильтрация гломерулярными капиллярами белка приводит к функциональному перенапряжению канальцевого аппарата в связи с повышением реабсорбции отфильтрованного белка, возникает резорбтивная тубулярная недостаточность [Серов В. В., Варшавский В. А., 1977]. Морфология функционального перенапряжения и декомпенсации тубулярного эпителия представлена различными вариантами его дистрофии. Повышенную резорбтивную функцию эпителия канальцев отражает зернистая дистрофия эпителия, которая не сопровождается изменениями активности дыхательных, гликолитических и гидролитических ферментов в нефроне [Серов В. В., 1972]. Морфологическим эквивалентом истощения резорбтивной функции эпителия канальцев можно считать гиалиново-капельную, вакуольную и баллонную дистрофию эпителия, когда активность ферментов в эпителии нефронов резко снижена. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются набухание, вакуолизация и распад митохондрий, разрыв цистерн цитоплазматической сети, разрушение мембран. Накопление в цитоплазме эпителия канальцев белка, воды и липидов, часто двоякопреломляющих, ведет к образованию «светлых клеток», патогномоничных для НС.

В финале дистрофических процессов развиваются некроблиз и десквамация эпителия — основа формирования цилиндров, иногда обтурирующих дистальные отделы канальцев и приводящих к их кистозному расширению. Дистрофические изменения эпителия канальцев дополняет атрофия [Серов В. В., 1972].

Функциональную недостаточность лимфатической системы почек — второй системы реабсорбции — при НС отражает отек

интерстиция, который быстро сменяется склерозом, причем среди разрастаний соединительной ткани часто встречаются большие светлые клетки с пенистой цитоплазмой, которые считают макрофагами, фагоцитировавшими липиды [Heptinstal R., 1974]. В сосудах почек находят плазматическое пропитывание и гиалиноз, склероз стенок.

Морфология первичного (идиопатического) нефротического синдрома — это морфология липоидного нефроза, фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза, мембранозного ГН и врожденного НС.

Врожденный нефротический синдром (микрокистоз новорожденных, финский тип НС) возникает в первые дни или недели жизни ребенка и заканчивается смертью на первом году. Это семейное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Оно часто встречается в Финляндии, отчего и получило название «финского типа НС».

Клинически заболевание сходно с липоидным нефрозом, однако плохо поддается лечению.

При светооптическом исследовании в клубочках находят очаговое утолщение стенок капилляров, очаговую пролиферацию мезангиальных клеток, иногда эпителия, выстилающего полость капсулы клубочка, встречаются очаги гломерулярного склероза. Однако большая часть клубочков может быть интактной, поэтому при светооптическом исследовании нередко вообще не обнаруживают изменений [Habib R., Kleinknecht S., 1971]. Электронно-микроскопически в клубочках находят лишь изменения подоцитов, сходные с таковыми при липоидном нефрозе.

Особенно резко изменяются каналцы, причем изменения начинаются в кортико-медуллярной зоне. Проксимальные отделы каналцев становятся растянутыми, их эпителий уплощен, содержит липиды. Иногда растяжение каналцев настолько выражено, что они напоминают кисты (применение микродиссекции нефронов показало четкообразное расширение проксимальных отделов каналцев). Капсулы клубочков также могут быть кистозно растянуты. Собирательные трубки первично в процесс не вовлекаются. Иммуногистохимически в капиллярах клубочков, правда, не во всех случаях, обнаруживают IgG, IgM, C₁ и C₃ [Heptinstall R., 1974]. На основании этих данных предполагается иммунологический механизм повреждения клубочков. Установлена иммунологическая несовместимость между матерью и плодом; у матери находят преципитирующие антитела против почек и плаценты [Клембовский А. И., 1978].

Предполагают также [Noyer J. et al., 1967], что в развитии заболевания повинны генетически обусловленные метаболические нарушения, с которыми связано изменение проницаемости базальной мембраны капилляров. Кроме того, считают, что причина болезни кроется в нарушении синтеза вещества базальной мембраны [Norigo R., 1966].

J. Oliver (1966) связывает это заболевание с первичной регрессивной дисплазией, результатом которой служат атрезия, атрофия, разрывы и деструкция нефронов.

Почки при врожденном НС нормальной величины или несколько увеличены, с кистами в корковом слое.

Морфология вторичного нефротического синдрома (см. Классификация нефротического синдрома) складывается из изменений, связанных с протеинурией, так и отражающих нозологические особенности того или иного заболевания (см. соответствующие разделы).

Глава 3

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Системная красная волчанка — самое распространенное заболевание из группы аутоиммунных диффузных заболеваний соединительной ткани. Заболевают чаще женщины (в 9 раз чаще мужчин) молодого возраста, нередко после инсоляции, беременности, вакцинации. Клиническая картина многообразна, характерны лихорадка, поражение кожи (эритема лица в виде «бабочки» и др.) и суставов, чаще мелких (артралгии, артриты, обычно без деформации), полисерозиты (плеврит, перикардит), поражение легких, сердца, почек. Из лабораторных показателей характерны анемия, лейкопения, резкое повышение СОЭ, гипергамма-глобулинемия, обнаружение LE-клеток и антител к ДНК. Прогноз определяется в первую очередь поражением почек. Поражение почек наблюдается в 50—70% случаев [Насонова В. А., 1972; Dubois E., 1974]. По нашим данным [Тареева И. Е., 1974], волчаночный нефрит был отмечен у 234 из 310 больных СКВ, т. е. в 68%, что полностью совпадает с данными N. Rothfield (1977), выявившей протеинурию у 141 из 207 (68%) больных СКВ, длительно находившихся под наблюдением.

ПАТОГЕНЕЗ

Волчаночный нефрит является типичным примером иммунокомплексного поражения почек. В состав иммунных комплексов при этом заболевании входят в основном различные ядерные антигены и антитела к ним. Антитела к ядерным антигенам обнаруживаются в циркуляции, особенно в периоды обострения, и в почечных клубочках больных волчаночным нефритом. Основная роль принадлежит комплексам, состоящим из нативной двуспиральной ДНК (нДНК) и антител к ней, что подтверждено обнаружением ДНК иммуногистохимическими ме-

тодами в клубочковой мембране [Andres G., 1969] и элюированием антител к нДНК из почечных клубочков больных [Koffler D. et al., 1967, 1971]. Предполагается патогенетическое значение комплексов, содержащих и другие антитела, обнаруженные в сыворотке больных (а иногда и в ткани почек), к РНК, рибонуклеопротеину, Sm-антигену, антирибосомальные, антицитоплазматические, антилимфоцитотоксические.

Большинство известных ядерных аутоантител встречается и у больных СКВ без нефрита, поэтому делаются попытки найти какие-то иммунологические особенности именно у больных волчаночным нефритом, найти системы антиген — антитело, имеющиеся только у больных нефритом (или, наоборот, только у больных СКВ без нефрита). Т. Тоjo и G. Frigu (1968) показали, что у больных люпус-нефритом антиядерные антитела наблюдаются в тех же титрах, что и у больных СКВ без нефрита, однако обладают значительно более высокой комплементсвязывающей активностью. Показано, что у больных нефритом антитела к нДНК обладают большей avidностью, т. е. большей способностью связывать антиген [Gershwin M., Steinberg A., 1974; Leon S. et al., 1977]. Среди недавно описанных ядерных антигенов привлекает внимание МА-антиген [Winn D. et al., 1979], выявленный у больных тяжелым нефритом, иногда перед развитием обострения.

Одним из путей, при помощи которых иммунные комплексы оказывают свое повреждающее действие, является активация комплемента, происходящая при волчаночном нефрите в основном классическим путем (т. е. в сыворотке снижено содержание всех ранних компонентов комплемента, C₃-нефритический фактор отсутствует).

Многие концепции патогенеза волчаночного нефрита подтверждаются (или впервые выдвигаются) при изучении экспериментальной модели — заболевания новозеландских мышей. У самок гибридного штамма NZB/W спонтанно развивается заболевание, сходное с СКВ — с аутоиммунной анемией, LE-клеточным феноменом, антителами к ДНК и нефритом, приводящим к смерти от уремии. У самцов также могут появляться антитела и развивается нефрит, но в более позднем возрасте, чем у самок. У молодых мышей антитела к ДНК принадлежат к классу IgM; по мере старения происходит переключение на синтез антител класса IgG; этот переход коррелирует с началом нефрита [Roubinian J. et al., 1977]. Как и при волчаночном нефрите, в клубочках выявляется ДНК и антитела к ней. Введение ДНК мышам с циркулирующими антителами ускоряет развитие нефрита [Lambert P., Dixon F., 1968]; создание иммунологической толерантности к ДНК (введение новорожденным мышам нуклеотидов, соединенных с мышиным IgG) предупреждает появление антител и развитие нефрита [Voreb Y. et al., 1973].

Образование антител к ядерным компонентам является отражением гиперактивности В-лимфоцитов, которая проявляется продукцией и ряда других аутоантител, повышением синтеза иммуноглобулинов. Предполагается, что гиперфункция В-клеток развивается вследствие первичного дефекта Т-лимфоцитов. Содержание Т-лимфоцитов, как процентное, так и абсолютное, у больных СКВ снижено. В наших наблюдениях процентное содержание Т-лимфоцитов у 28 больных активным волчаночным нефритом составило 32% (у здоровых лиц — 51%), абсолютное — 346 в 1 мм³ (у здоровых — 844 в 1 мм³). Снижена и функциональная активность Т-лимфоцитов, оцениваемая по ответу на обычные митогены, по кожным пробам. Наряду с этим выявляется сенсibilизация лимфоцитов к ДНК и почечным антигенам, особенно четко подтверждаемая цитопатическим действием лимфоцитов на культуру почечной ткани [Траянова Т. Г., 1966].

Показано, что при СКВ снижено в основном количество Т-клеток, обладающих супрессорной (по отношению к В-лимфоцитам) активностью [de Horatius R. et al., 1978; Hamilton M., Winfield J., 1979]; число Тm-клеток, обладающих хелперной активностью, не изменено.

У новозеландских мышей преждевременно падает активность гормона вилочковой железы [Bach J. et al., 1973], а также выявляется резкое снижение числа Т-клеток в этой железе и других лимфоидных органах, что, очевидно, связано с наличием аутоантител к тимоцитам и Т-лимфоцитам, разрушающим эти клетки [Stobo J. et al., 1972]. В возрасте 10—12 нед у мышей выявляются нарушения супрессорной функции клеток вилочковой железы [Gerber N. et al., 1974]. Селезеночные клетки 16-недельных мышей не продуцируют супрессорных факторов ни спонтанно, ни под влиянием конканаваллина; введение им супрессорных клеток нормальных мышей или супернатанта нормальных селезеночных клеток, стимулированных конканаваллином, замедляет развитие аутоиммунной болезни [Steinberg A. et al., 1970; Gershwin M., Steinberg A., 1975; Wolf P., Ziff M., 1976; Steinberg A. et al., 1978], не оказывая существенного влияния на уже установившуюся болезнь у более старых мышей.

Таким образом, самыми ранними иммунными нарушениями являются повышение эффекторной функции и снижение супрессорной функции лимфоцитов, повышенная В-клеточная стимуляция, недостаточно контролируемая регуляторными процессами.

Причины развития многочисленных иммунологических нарушений при волчаночном нефрите и заболевании новозеландских мышей неясны.

В развитии заболевания у мышей NZB/W штамма доказана роль вирусной инфекции; обсуждается роль вирусов и в патогенезе СКВ [Насонова В. А. и др., 1972; Алекберова З. С.,

1973]; в ткани почек, в циркулирующих клетках крови больных волчаночным нефритом нередко обнаруживают трубчатые вирусоподобные включения.

Несомненное значение имеют генетические факторы. У родственников больных СКВ нередко обнаруживаются иммунологические сдвиги или другие аутоиммунные заболевания. Известны семейные случаи СКВ. Е. Lieberman и соавт. (1968) описали развитие волчаночного нефрита у 3-летних девочек-близнецов. В наших наблюдениях случаи СКВ у сиблингов (в том числе тяжелейший волчаночный нефрит с НС у двух братьев), а также у родителей и детей отмечены в пяти семьях.

Роль половых гормонов подтверждается преимущественной заболеваемостью женщин, замедлением течения болезни новозеландских мышей под влиянием антиэстрогенных препаратов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА¹

Морфология волчаночного нефрита отличается чрезвычайным полиморфизмом, хотя для него и типична очаговость поражения. Встречающиеся при этом заболевании изменения в почках можно подразделить на две группы: характерные и нехарактерные для СКВ. ~~Характерны для СКВ~~ такие изменения почечных клубочков, как фибриноидный некроз, кариорексис, гиалиновые тромбы, «проволочные петли», гематоксилиновые тельца (крайне редко встречающиеся в настоящее время). В отечественной литературе эти изменения оценивают как специфические для СКВ [Струков А. И., Бегларян А. Г., 1963], в зарубежной — рассматривают как показатель активности волчаночного процесса [Pollak V. et al., 1964].

~~Нехарактерные для СКВ~~ изменения, свойственные ГН вообще, представлены пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток, ²накоплением мезангиального матрикса, ³утолщением и удвоением базальных мембран капилляров, связанными с ⁴интерпозицией мезангия, а также с ⁵мембранозной трансформацией, ⁶нейтрофильной инфильтрацией клубочка, склерозом сосудистых долек, синехиями их с капсулой, ⁷эпителиальными и фиброэпителиальными полулуниями, ⁸дистрофией и атрофией канальцев, ⁹клеточной инфильтрацией и склерозом интерстиция.

Характерные и нехарактерные для СКВ изменения сочетаются между собой в самых различных вариантах, что и определяет полиморфизм морфологической картины волчаночного нефрита. При этом характерные для волчанки морфологические признаки встречаются лишь в 50—60% случаев (в наших наблюдениях — в 60%). R. Neptinstall (1974) считает, что та-

¹ Раздел написан совместно с проф. В. В. Серовым и канд. мед. наук Л. А. Куприяновой.

кого понятия, как «типичная картина» волчаночного нефрита не существует. Естественно, что это затрудняет создание единой классификации данного заболевания.

В классификации волчаночного нефрита руководствуются следующими двумя признаками: 1) распространенность и выраженность морфологических (прежде всего гистологических), изменений клубочков; 2) специфичность этих изменений (характерные и нехарактерные для СКВ признаки). В первых классификациях [Muehrcske R. et al., 1957] учитывалась прежде всего распространенность процесса; если изменения обнаруживались только в почечных клубочках, говорили о волчаночном гломерулите, при сочетании изменений клубочков, канальцев и интерстиция — о волчаночном ГН. С введением понятия активности процесса [Pollak V., Pirani C., 1964] волчаночную нефропатию стали делить на активный волчаночный гломерулит, активный волчаночный ГН и неактивный волчаночный мембранозный ГН. Исследование биопсий почек в ранних стадиях заболевания СКВ привело к выделению минимальных изменений клубочков [Zweiman R. et al., 1968; Pollak V., Pirani C., 1968]. Учитывая степень поражения почечной ткани, некоторые авторы выделяли обратимые и необратимые изменения и даже определяли степень необратимости изменений в зависимости от количества пораженных клубочков [Zweiman R. et al., 1968].

В настоящее время в зарубежной литературе имеется тенденция сведения всего многообразия изменений почечной ткани при волчаночном нефрите к минимальному количеству форм, руководствуясь прежде всего признаком распространенности процесса. Первая форма, которую выделяет большинство авторов, — очаговый пролиферативный волчаночный нефрит [Baldwin D. et al., 1968—1970; Pollak V., Pirani C., 1969; McCluskey R., 1970; Burkholder R., 1974; Jenis E., Lowenthal D., 1977]; его синонимами являются волчаночный гломерулит [Pollak V. et al., 1964], очаговый пролиферативный гломерулит [Morel-Maroger L. et al., 1973], очаговый волчаночный нефрит [Striker G. et al., 1973]. Вторая форма — диффузный пролиферативный волчаночный нефрит [Baldwin D. et al., 1968—1970; McCluskey R., 1970; Burkholder R., 1974; Zimmerman S. et al., 1975; Jenis E., Lowenthal D., 1977]; в качестве его синонимов можно рассматривать волчаночный ГН [Pollak V. et al., 1964], диффузный волчаночный нефрит [Striker G. et al., 1973], диффузный пролиферативный гломерулит [Morel-Maroger L. et al., 1973]. Следует заметить, что термин «пролиферативный», используемый в классификациях волчаночного нефрита, условен, так как для нефрита волчаночной природы, помимо пролиферации клеток клубочка, характерны и другие признаки, которые V. Pollak и соавт. (1964) выделили как признаки активности. Третья форма — мембранозный волчаночный нефрит [Baldwin D. et al., 1968—1970; Pollak V. et al., 1969; McCluskey R., 1970; Zimmerman S. et al., 1975; Jenis E., Lowenthal D.,

1977] и четвертая — мезангиальный [Baldwin D., 1977]. Кроме названных форм волчаночной нефропатии, R. Burkholder (1974), E. Jenis и D. Lowenthal (1977) выделяют мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит.

В зарубежных классификациях последних лет выделяют лишь четыре формы волчаночного нефрита [Baldwin D. et al., 1977; Rothfield N., 1977]: 1) мезангиальный (минимальный), характеризующийся расширением мезангия или неравномерной пролиферацией мезангиоцитов при отсутствии изменений со стороны канальцев, сосудов, интерстиция; в мезангии находят фиксацию IgG и C₃, а также плотные депозиты при электронной микроскопии; 2) очаговый волчаночный нефрит, при котором очаговую пролиферацию клеток находят не более чем в 50% клубочков; пролиферация клеток может сочетаться с некрозом, эпителиальными полулуниями. В мезангии и стенке капилляров по обе стороны БМ выявляются отложения IgG и C₃, а при электронной микроскопии — депозиты иммунных комплексов. Очаговый волчаночный нефрит рассматривают как умеренно тяжелый; 3) диффузный волчаночный нефрит отличается от очагового поражением всех клубочков, причем в каждом из них — более половины капиллярных петель. Часты некрозы, «полулуния», в поздних стадиях — склероз и гиалиноз клубочков. Депозиты иммунных комплексов, содержащие IgG и C₃, располагаются субэндотелиально и в мезангии. Диффузный волчаночный нефрит протекает тяжело; 4) мембранозный волчаночный нефрит отличается от идиопатического лишь возможной пролиферацией мезангиальных клеток.

В основе классификации волчаночного нефрита отечественных авторов [Серов В. В. и др., 1968, 1970—1972] лежат характер морфологических изменений (ведущий признак) и распространенность процесса. С учетом этих критериев до недавнего времени выделяли: 1) нефрит с характерными признаками СКВ, или волчаночный нефрит (очаговый и диффузный); 2) ГН без характерных признаков СКВ (мембранозный, мембранозно-пролиферативный, фибропластический); 3) нефросклероз как исход волчаночного нефрита. Частота различных морфологических форм поражения почек на основе этой классификации в наших наблюдениях [Тареева И. Е., 1976; Серов В. В. и др., 1977], включающих 65 биопсий почек и 57 вскрытий, приведена в табл. 1.

В последнее время приведенная выше классификация несколько изменена, что позволило найти аналоги ее форм в зарубежных классификациях волчаночной нефропатии. В. В. Серов и соавт. (1980) предлагают различать следующие формы волчаночного нефрита: 1) очаговый волчаночный пролиферативный; 2) диффузный волчаночный пролиферативный; 3) мембранозный; 4) мезангиомембранозный; 5) мезангиопротрофиеративный; 6) мезангиокапиллярный; 7) фибропластический (рис. 25—28).

Таблица 1. Частота морфологических форм поражения почек при СКВ

Морфологический тип	Число биопсий	Число вскрытий
Волчаночный ГН:		
диффузный	14	34
очаговый	17	4
Нефрит без характерных признаков СКВ:		
мембранозно - пролиферативный ГН	16	10
мембранозный ГН	5	—
фибропластический ГН	10	5
Нефросклероз	3	4

Морфология очагового и диффузного волчаночного пролиферативного нефрита характеризуется прежде всего относительно специфическими для СКВ признаками в сочетании с неспецифическими. Распространенность относительно специфических признаков определяет выделение очагового и диффузного волчаночного нефрита. Пролiferация клеток клубочка, мезангиальных и эндотелиальных, присутствует как обязательный компонент, являясь одним из признаков активности процесса. Неспецифические изменения встречаются во всех клубочках в разных сочетаниях.

При мембранозном нефрите на первый план выступают изменения БМ капилляров, обусловленные мембранозной трансформацией, которая, как правило, сопровождается пролиферацией мезангиальных клеток, что отличает мембранозный нефрит при СКВ от первичного ГН [Burkholder R., 1974; Kincaid-Smith P., 1975; Jenis E., Lowenthal D., 1977]. Мезангио мембранозный нефрит, при котором мезангий клубочка расширяется за счет накопления в нем иммунных комплексов, гипертрофии мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса, по существу не отличается от мезангиального волчаночного нефрита в классификации D. Baldwin и соавт. (1977).

Мезангио пролиферативный и мезангиокапиллярный нефрит близки по своей характеристике к таким же вариантам первичного ГН, однако при СКВ возможно появление очагов мембранозной трансформации и лейкоцитарной инфильтрации. Поэтому в целом картина при этих формах нефрита волчаночной природы более полиморфна, чем при первичном ГН. Морфология фибропластического нефрита и нефросклероза при СКВ однозначна с таковой при первичном гломерулонефрите.

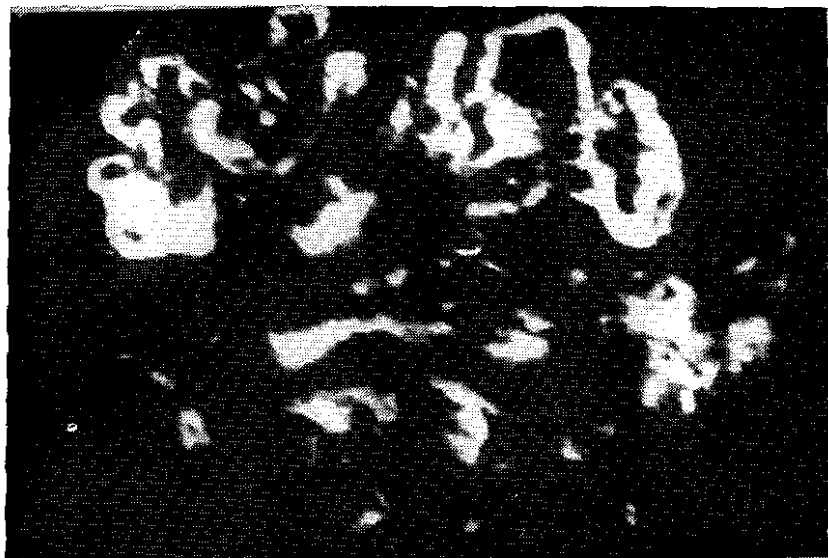


Рис. 29. Иммуногистохимическая характеристика волчаночного нефрита. Смешанный характер свечения IgG. Прямой метод Кунса. $\times 200$.

В результате иммуногистохимического исследования при всех формах волчаночного нефрита в капиллярах клубочков выделяются IgG, IgM, IgA (чаще одновременно иммуноглобулины разных классов), комплемент (C₃), фибрин. Характер распределения иммуноглобулинов разнообразный — комковатый, линейный, гранулярный или сочетания этих вариантов в пределах одного клубочка (рис. 29). Электронно-микроскопически вне зависимости от формы волчаночного нефрита одновременно находят субэндотелиальные, субэпителиальные, интрамембранные и мезангиальные отложения иммунных комплексов.

Патогномоничным признаком нефрита волчаночной природы являются внутризэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочка (рис. 30). Следует подчеркнуть, что указанные иммуногистохимические и электронно-микроскопические признаки одинаково часто встречаются при всех морфологических формах волчаночного нефрита [Серов В. В. и др., 1977] и могут служить поэтому для диагностических целей.

Изменения канальцев неспецифичны (гиалиново-капельная, вакуольная дистрофия, субатрофия и атрофия эпителия); их тяжесть параллельна тяжести изменений клубочков. В интерстиции встречаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток; нередко обнаруживаются нейтрофилье

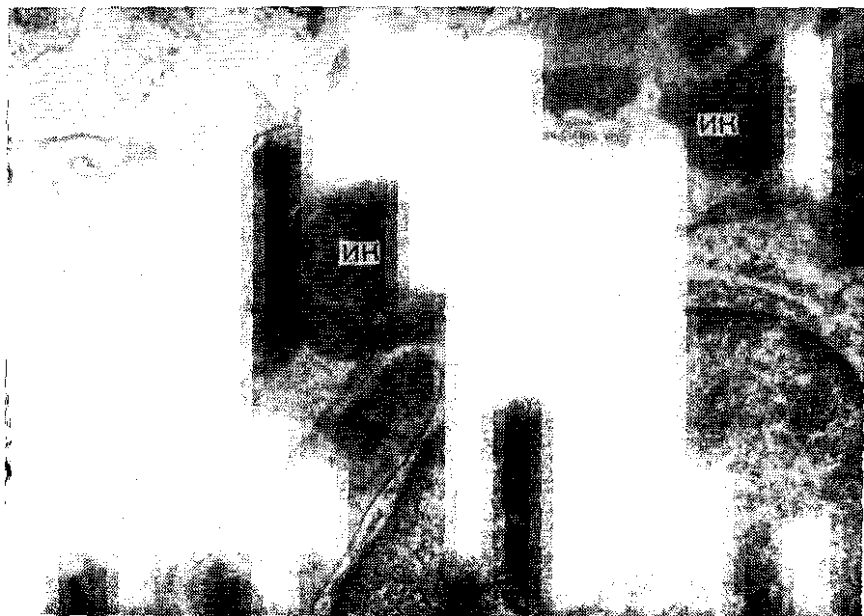
Рис. 30. Электронно-микроскопическая характеристика волчаночного нефрита.

а — вирусные включения в эндотелии гломерулярных капилляров. $\times 31\ 000$; б — субэндотелиальные, субэпителиальные и интрамембранозные иммунные комплексы ИК в базальной мембране капилляров БМ; гиалуриноз мезангиальной клетки (MeaK). $\times 17\ 000$.



б

а



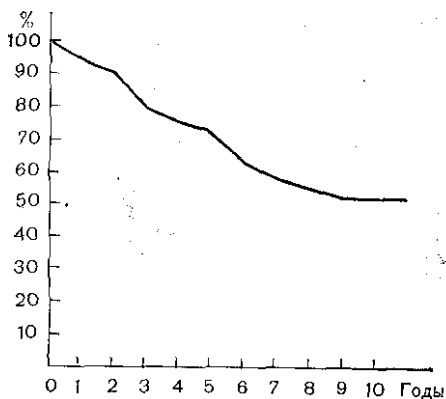


Рис. 31. Выживаемость больных волчаночным нефритом.

и эозинофилы, очаги склероза. Клеточные инфильтраты в интерстиции расцениваются как один из признаков активности процесса [Pollak V. et al., 1973]. В негломерулярных сосудах почек могут встречаться явления плазморрагии, фибриноидные изменения, что также расценивается как признак активности волчаночного нефрита [Pollak V. et al., 1973]. Изменения в сосудах завершаются гиалинозом и склерозом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Клиническая картина волчаночного поражения почек крайне разнообразна — от персистирующей минимальной протеинурии, не отражающейся на самочувствии больных и по существу не влияющей на прогноз, до тяжелейшего подострого нефрита с отеками, анасаркой, почечной недостаточностью и гипертонией, быстро приводящего к смерти. С точки зрения семиологии нет каких-либо признаков, свойственных только волчаночной нефропатии, хотя в некоторых случаях определенные особенности клинического течения нефрита заставляют подозревать именно волчаночную природу поражения почек.

В зависимости от тяжести клинической картины, течения, прогноза можно выделить несколько вариантов, требующих различного терапевтического подхода.

1. **Подострый волчаночный нефрит.** Протекает с НС, гипертонией (иногда злокачественной), ранним (в первые месяцы) развитием почечной недостаточности и крайне неблагоприятным прогнозом. Морфологически обычно обнаруживают диффузный волчаночный нефрит, часто с полулуниями. Выделение этой формы, ранее нами не проводившееся, диктуется именно плохим прогнозом, сходством клинической картины и течения со злокачественным, «экстракапиллярным» ГН и другими быстро прогрессирующими нефритами, а также необходимостью применения массивной терапии. Частота подострого нефрита составляет, по нашим данным, 18% (56 из 313 больных). В последние годы подострый нефрит стал встречаться реже. В наших наблюдениях частота его среди всех случаев волчаночного нефрита составила в 1957—1966 гг. 20%, а в последующие 10 лет — 12%. Этому соответствует и более редкое обна-

ружение диффузного волчаночного нефрита, в том числе с полунуниями, на вскрытии. В первый период диффузный волчаночный нефрит наблюдался в 17 из 33 вскрытий, во второй — в 13 из 40, полунуния — соответственно в 14 и 11 случаях [Тареева И. Е. и др., 1980].

2. Активный волчаночный нефрит с НС. Развивается у 20—30% больных СКВ (у 40% больных волчаночным нефритом). С учащением волчаночного нефрита участился и волчаночный НС, что привело к повышению этиологической роли СКВ среди всех причин этого синдрома в клинике. По данным обширных статистик, СКВ является причиной 5—10% случаев НС. Особенности волчаночного НС являются редкость очень высокой протеинурии (такой, какая наблюдается, например, при амилоидозе), частое сочетание с гипертонией, раннее присоединение почечной недостаточности. Протеинурия часто носит не-селективный характер; диспротеинемия (гипер-альфа-2-глобулинемия и гипогаммаглобулинемия) обычно выражена меньше, чем при нефрите Брайта, содержание холестерина редко превышает 0,104—0,130 ммоль/л.

При гистологическом исследовании обычно выявляется диффузный или очаговый волчаночный нефрит, реже — мембранозный или фибропластический нефрит.

3. Активный волчаночный нефрит без НС. Наблюдается примерно у 1/3 больных СКВ (в 30% по нашим наблюдениям). Клиническая картина характеризуется выраженным мочевым синдромом — протеинурией выше 0,5 г в сутки, эритроцитурией, лейкоцитурией. Эритроцитурия постоянна, всегда наблюдается в сочетании с протеинурией, случаи изолированной гематурии (гематурический нефрит) являются казуистическими. Лейкоцитурия может быть как следствием волчаночного воспалительного процесса в почках, так и результатом нередкого присоединения вторичной инфекции мочевых путей. Исследование лейкоцитарной формулы осадка мочи помогает дифференцировать обострение волчаночного нефрита (с выраженной лимфоцитурией) от вторичной инфекции (когда в осадке мочи преобладают нейтрофилы). Очень высокая лейкоцитурия (выше $20 \cdot 10^6$ /сут и особенно выше $50 \cdot 10^6$ /сут) всегда является следствием вторичной инфекции.

Примерно у половины больных активный нефрит протекает с гипертонией, усугубляемой стероидной терапией, однако синдром злокачественной гипертонии редок. В наших наблюдениях гипертония отмечена у 41 из 84 больных, однако лишь у 15 повышение артериального давления было стойким и значительным, ни у одного больного не было злокачественной гипертонии.

Функция почек обычно умеренно снижена.

Морфологическая картина одинаково часто представлена специфическими волчаночными формами нефрита (обычно очаговым волчаночным нефритом) и неспецифическими мезанги-

альными формами. Мембранозный нефрит в наших наблюдениях не встречался.

4. **Субклиническая протеинурия.** Содержание белка до 0,5 г/сут часто в сочетании с небольшой лейкоцитурией и эритроцитурией (единичные в поле зрения) отступает на второй план в клинической картине болезни, обычно имеющей хроническое течение; ведущими являются суставной синдром, серозиты, пневмонит, миокардит и др. Артериальное давление нормальное, функция почек не снижена.

Морфологически чаще выявляются неспецифические мезангиомембранозные изменения, часто с фибропластическим компонентом, выраженными стромальными и канальцевыми изменениями.

ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Активный волчаночный нефрит развивается обычно в первые годы заболевания СКВ, при высокой иммунологической активности, во время одного из обострений болезни, чаще при острым или подостром (по классификации В. А. Насоновой) течении СКВ; особенно это касается подострого нефрита. Реже развитие тяжелого поражения почек наблюдается после 5—6-го года болезни. В наших наблюдениях [Тареева И. Е., 1976] у 79 из 164 больных (т. е. в 48% случаев) активный нефрит развился в первые 2 года заболевания СКВ. Другие исследователи подчеркивают еще более раннее развитие нефрита — у 60—70% больных в течение первого года СКВ [Baldwin D. et al., 1970; Estes D., Christian Ch., 1971]. В эру до массивной стероидной терапии появление нефропатии в поздних стадиях СКВ считалось вообще маловероятным [Soffer L. et al., 1961; Rothfield N. et al., 1963]. Это становится понятным, если учесть преобладание в те годы острых и подострых форм СКВ и выявленные В. А. Насоновой и соавт. (1971) закономерности в отношении времени вовлечения почек и остроты волчаночного процесса: по данным этих авторов, при остром течении болезни развитие нефрита наблюдалось на 1-м году волчанки, при подостром — на 3—4-м и при хроническом — на 8—10-м.

Более острые и активные формы нефрита развиваются в более молодом возрасте; старшему возрасту свойственно более спокойное течение как нефрита, так и СКВ в целом. Это относится как к клиническим, так и морфологическим вариантам. Так, по данным D. Cheatum и соавт. (1973), средний возраст больных диффузным пролиферативным волчаночным нефритом составил при поступлении 19,3 года, тогда как средний возраст больных очаговым, мезангиальным и мембранозным волчаночным нефритом — соответственно 32,2, 32 и 40,5 года.

Поражение почек почти в $\frac{1}{4}$ случаев является первым признаком болезни, возникая одновременно с артралгиями, поражением кожи, плевритом или даже предшествуя им («нефрити-

ческие маски», протекающие обычно с НС). Мы наблюдали 26 больных (25 женщин и 1 мужчина), у которых СКВ началась изолированным поражением почек, что привело первоначально к неправильному диагнозу самостоятельного почечного заболевания. У 25 больных на том или ином этапе болезни поражение почек протекало как НС; у 17 больных он развился в первые 6 мес болезни, т. е. фактически СКВ дебютировала НС. Диагноз СКВ был поставлен в сроки от 2 мес до 10 лет после появления первых признаков заболевания почек, при развитии системных поражений или при обнаружении LE-клеток. Большая часть наших наблюдений опубликована ранее [Тареева И. Е., 1970, 1976]. Приведем одно наблюдение последних лет.

Больная С., 23 лет, заболела в феврале 1976 г., когда появились субфебрилитет, дизурия; СОЭ 37 мм/ч, протеинурия 1,5 г/сут. При посеве мочи обнаружен рост кишечной палочки. Диагностирован хронический пиелонефрит. В течение следующего года оставалось повышение СОЭ, небольшая протеинурия. В апреле 1977 г. протеинурия 3,3 г/сут, СОЭ 50 мм/ч, обнаружены LE-клетки в большом количестве, антитела в ДНК в титре 1:160. При тщательном расспросе установлено, что на протяжении 3 лет больную беспокоят небольшие боли в суставах. Диагностирована СКВ с поражением почек. При пункционной биопсии выявлен мембранозный нефрит. После лечения преднизолоном (по 40 мг в день) протеинурия уменьшалась до 0,3‰, исчезли LE-клетки, снизился титр антител к ДНК.

В ноябре 1977 г. наступило обострение; протеинурия 3‰, АД 180/100 мм рт. ст.; при повторной биопсии почки — та же картина. В течение последующих 2 лет больная постоянно принимала небольшие дозы преднизолона (10—15 мг в день); протеинурия не превышала 0,3‰, АД 120/80 мм рт. ст.

Казуистический интерес представляют наблюдения, прослеженные с начала возникновения почечного процесса, при отсутствии иммунологических и морфологических признаков СКВ на первых этапах нефрита и их появлении в последующие годы.

У больной П. протеинурия была выявлена в 1976 г. в возрасте 17 лет. Поступила в клинику в сентябре 1977 г. по поводу хронического нефрита нефротического типа: анasarка, протеинурия 8,5‰, общий белок 42 г/л, альбумины 21 г/л, холестерин 18,2 ммоль/л, креатинин 0,2 ммоль/л; LE-тест дважды был отрицательным (исследовался как обычная процедура у всех больных женщин с НС). Биопсия почки не производилась. После курса преднизолона по 30 мг в день НС исчез, протеинурия снизилась до 2,6‰. Больная принимала КС до августа 1978 г. В апреле 1979 г. появились слабость, эритема в виде «бабочки». При госпитализации протеинурия 5,2‰, НС отсутствует. Обнаружено большое количество LE-клеток, антитела к ДНК. Биопсия почки: мезангиокапиллярный нефрит с фибропластической трансформацией. Начато лечение азатиоприном (150 мг в день) и преднизолоном (15 мг в день). Через 1½ мес лечения эритема исчезла, LE-клеток и антител к ДНК нет, протеинурия 4 г/сут.

Таким образом, у больной с тяжелым нефритом нефротического типа на 4-м году болезни появились признаки СКВ. О двух аналогичных случаях упоминает J. Cameron (1979), о трех у детей — Sh. Libit и соавт. (1976). Во всех случаях возможность СКВ тщательно исключалась на первых этапах

заболевания. Трактовка таких наблюдений сложна. Скорее всего речь идет о периодичности появления иммунологических феноменов, хотя не исключается возможность более сложных патогенетических механизмов.

Несмотря на успехи лекарственной терапии, прогноз волчаночного нефрита остается серьезным: $\frac{1}{3}$ больных умирает от уремии. В наших наблюдениях за последние 10 лет умерло 53 из 148 больных активным волчаночным нефритом (с протеинурией выше 0,5 г/сут); 38 — от уремии, 15 — от других причин, в том числе 8 — от инфекционных осложнений. В целом 10-летняя выживаемость всех 148 больных, вычисленная по методу Cutler и Edeger, составила 52% (см. рис. 31), что близко к данным других авторов, 56% по наблюдениям R. Napra и P. Kincaid-Smith (1973).

Течение волчаночного поражения почек зависит как от клинических особенностей, так и от распространенности и тяжести морфологических изменений.

Подострый волчаночный нефрит. Характеризуется бурным прогрессирующим течением, плохо поддается терапии и приводит к смерти большей части больных в первые 2 года. В наших наблюдениях (1968—1977) все 27 больных подострым волчаночным нефритом умерли в течение 5 лет от начала заболевания нефритом, из них 22 — в течение первых 2 лет; причиной смерти у всех была почечная недостаточность. По данным исследования, проведенного в США и охватившего 1103 больных СКВ [Ginzler E. et al., 1979], 5-летняя выживаемость больных, у которых уровень креатинина при первом обращении превышал 0,264 ммоль/л, составила 29%.

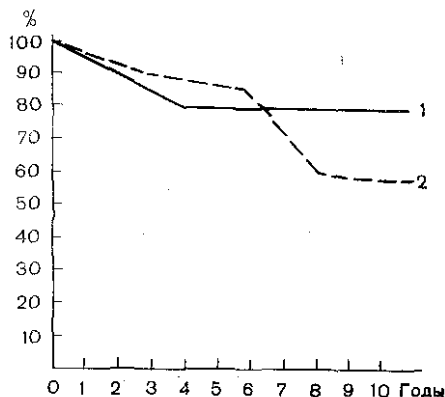
Следующее наблюдение является примером галопирующего течения волчаночного нефрита.

Больной X., 24 лет. В январе 1974 г. при диспансерном обследовании обнаружена протеинурия. В марте 1974 г. — лихорадка, артралгии, СОЭ 60 мм/ч, протеинурия 11 г/сут, обнаружены LE-клетки. Поставлен диагноз СКВ. Назначен преднизолон в дозе 60 мг в день, который больной принимал короткое время и через 2 мес самостоятельно отменил. В сентябре 1974 г. поступил в клинику в тяжелом состоянии: отеки, СОЭ 55 мм/ч, протеинурия 6 г/сут, общий белок 46 г/л, альбумины 17 г/л, креатинин 0,24 ммоль/л, большое количество LE-клеток. АД 190/130 мм рт. ст. Назначен преднизолон в постепенно нарастающей дозе (до 120 мг в день), гепарин 30 000 ЕД. Состояние больного продолжало ухудшаться, нарастала почечная недостаточность. Через 1 мес креатинин 1,08 ммоль/л, клубочковая фильтрация 6,7 мл/мин, Нб 38 г/л, СОЭ 88 мм/ч, АД 220/120 мм рт. ст. Через 10 мес после появления первых признаков СКВ наступила смерть. При гистологическом исследовании почек обнаружен диффузный пролиферативный волчаночный ГН.

При других вариантах активного волчаночного нефрита, в отсутствие ранней почечной недостаточности, прогноз значительно более благоприятен, почечная недостаточность развивается обычно в достаточно поздние сроки. В наших наблюдениях 10-летняя выживаемость 121 больного активным волчаночным нефритом (без подострого нефрита) составила 68%.

Рис. 32. Выживаемость больных хроническим активным волчаночным нефритом в зависимости от наличия или отсутствия гипертонии.

1 — больные без гипертонии; 2 — больные, страдающие гипертонией.



Из клинических показателей наиболее серьезным в прогностическом отношении является присоединение гипертонии. 10-летняя выживаемость 53 больных, не страдавших гипертонией, составила 80%, выживаемость 68 больных с гипертонией — 59% (рис. 32). Анализ выживаемости больных с выделением группы подострого нефрита заставил нас пересмотреть положение о том, что развитие НС значительно ухудшает прогноз волчаночного нефрита. В наших наблюдениях 10-летняя выживаемость 55 больных с НС (если это не подострый нефрит с ранней гипертонией и почечной недостаточностью) была даже выше, чем выживаемость 66 больных, у которых НС отсутствовал — соответственно 74 и 66% (рис. 33). Аналогичная закономерность отмечена J. Cameroп (1979): 10-летняя выживаемость 42 больных, у которых в начале заболевания был НС, составила 70%, а 29 больных, у которых этот синдром отсутствовал, — 48%.

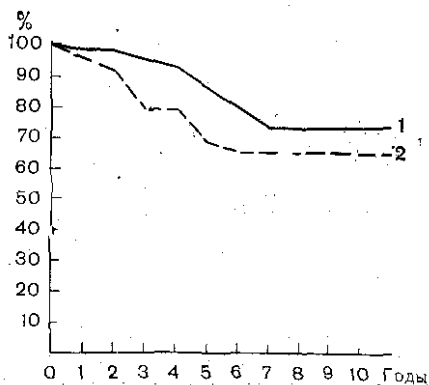


Рис. 33. Выживаемость больных хроническим активным волчаночным нефритом в зависимости от наличия или отсутствия НС.

1 — больные с НС; 2 — больные без этого синдрома.

Следующее наблюдение иллюстрирует благоприятное течение волчаночного нефрита с НС.

Больная П., 45 лет. В 1967 г. появились слабость, утомляемость, артралгии, крапивница после применения антибиотиков, протеинурия 1%, СОЭ 45 мм/ч. Диагностирована СКВ. В 1968 г. протеинурия увеличилась до 13%, появились массивные отеки, АД 150/100 мм рт. ст. Проводилось лечение небольшими дозами преднизолона. В апреле 1970 г. поступила в клинику терапии и профзаболеваний I ММИ с картиной НС (протеинурия 15 г/сут, альбумины 31 г/л, холестерин 11,8 ммоль/л, АД 150/100 мм рт. ст.; титр комплемента 0). При биопсии почки обнаружена картина диффузного волчаночного нефрита. К умеренным дозам преднизолона добавлен лейкоксан. В течение последующих 9 лет больная почти постоянно принимала умеренные дозы преднизолона, на фоне которого проводились периодически длительные (по 2—7 мес) курсы лечения цитостатиками. Все годы остается активный нефрит с НС (протеинурия 5—8 г/сут, альбумины 29—30 г/л). При повторной биопсии почки в 1973 г. — та же картина диффузного волчаночного нефрита. Функция почек все время оставалась нормальной. В марте 1979 г. впервые выявлено повышение креатинина сыворотки крови до 0,17 ммоль/л.

В практическом отношении важен тот факт, что прогноз у больных с волчаночным НС лучше, чем при банальном нефрите с НС [Тареева И. Е. и др., 1979]. Это может быть объяснено, с одной стороны, большей выраженностью иммунологических механизмов и соответственно большей действенностью иммунодепрессивной терапии и настойчивостью в ее проведении, с другой — могут играть роль и некоторые особенности НС при волчаночном нефрите: меньшая склонность к рецидивированию, меньшая стабильность гипертонии.

Из других клинических признаков, имеющих прогностическое значение, следует отметить возраст больных (более тяжелое течение у молодых), срок от первых признаков СКВ до начала развития нефрита (хуже прогноз при «ранних» нефритах).

Зарубежные авторы, изучая выживаемость больных волчаночным нефритом, ориентируются в основном на морфологические критерии. Лучше всего прогноз при очаговом волчаночном и мембранозном нефрите, когда цифры 10-летней выживаемости составляют 60—70% [Pollak V. et al., 1973; Baldwin D. et al., 1977]. При диффузном пролиферативном волчаночном нефрите 10-летняя выживаемость колеблется от 22 [Pollak V. et al., 1973] — 29% [Baldwin D. et al., 1977] до 75 [Morel-Marguer L. et al., 1976] — 77% [Epstein W., Grausz H., 1974]. Такая разница связана, очевидно, с различными критериями выделения этой морфологической формы. В наших наблюдениях 5-летняя выживаемость больных, у которых при биопсии был обнаружен диффузный волчаночный нефрит, составила 37%.

Что касается прогностического значения отдельных морфологических признаков, то, с нашей точки зрения, наиболее серьезны диффузные некротические изменения и наличие полудуний. L. Morel-Marguer и соавт. (1976) считают, что наиболее плохим прогностическим признаком является выраженность склеротических изменений при первой биопсии. В отли-

чие от данных E. Grishman и соавт. (1963) обнаружение субэндотелиальных депозитов, по нашим наблюдениям, не говорит о плохом прогнозе.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При развернутой картине СКВ диагноз волчаночного нефрита редко представляет трудности. Это случаи, когда заболевание начинается у молодых женщин лихорадочно-кожно-суставным синдромом с повышением СОЭ, лейкопенией, протекает с периодическими обострениями, иногда связанными с инсоляцией или беременностью. На высоте одного из обострений присоединяется плеврит (или перикардит); одновременно или через 1—2 года появляется протеинурия.

Важными опорными диагностическими пунктами являются: 1) поражение суставов — чаще мигрирующие полиартралгии или полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей, реже коленных, локтевых, плечевых суставов; деформации развиваются редко; 2) поражение кожи — наличие «бабочки», говорящее бесспорно в пользу СКВ, однако типичная волчаночная эритема может быть эфемерной и в настоящее время встречается реже; 3) полисерозиты — плеврит, перикардит, часто с развивающимся спаечным процессом; 4) поражение легких — хронический интерстициальный пневмонит, дисковидные ателектазы, высокое стояние диафрагмы; 5) поражение центральной нервной системы — судороги, психозы, эпилептиформные припадки; 6) периферические васкулиты — капилляриты кончиков пальцев, волчаночная эритема ладоней, хейлит (васкулиты вокруг красной каймы губ); 7) синдром Рейно (чаще, правда, у больных СКВ без поражения почек); 8) трофические расстройства — быстрое похудание, облысение; 9) лабораторные показатели — резкое повышение СОЭ, лейкопения с лимфопенией и анэозинофилией, анемия, тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия, гипокомплементемия.

В 90% случаев в крови находят LE-клетки и антинуклеарный фактор (которые могут наблюдаться в ряде случаев и при ревматоидном артрите, склеродермии, хроническом активном гепатите) и более специфичные антитела к нативной ДНК. Достоверными гистологическими признаками являются фибриноидный некроз, гематоксилиновые тельца, кариорексис.

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек, — узелковым периартериитом, геморрагическим васкулитом, лекарственной болезнью, хроническим активным гепатитом, ревматоидным артритом, миеломой, первичным и генетическим амилоидозом, с инфекциями — затяжным септическим эндокардитом, туберкулезом, с опухолями. При стертости си-

темных признаков следует дифференцировать заболевание с банальным хроническим нефритом.

С особой осторожностью нужно ставить диагноз волчаночного нефрита при атипичных клинико-лабораторных данных — развитии заболевания у мужчин, отсутствии артралгий, рефрактерности лихорадки к средневысоким дозам стероидов (50—60 мг/сут), гематурическом нефрите с макрогематурией, отсутствии LE-клеток и антител к ДНК и т. д.

Узелковый периартериит поражает преимущественно мужчин, протекает с периферическими полиневритами, артралгиями, абдоминальными кризами, лейкоцитозом, иногда (у женщин) с бронхиальной астмой и гиперэозинофилией. Поражение почек характеризуется васкулитом почечных сосудов с развитием стойкой (часто злокачественной) гипертензии при умеренно выраженном мочевом синдроме, часто с гематурией; НС встречается в казуистических случаях.

Нефрит при геморрагическом васкулите часто протекает с поражением суставов, кожи, лихорадкой, исхуданием. Заболевают чаще дети, нередко после респираторной инфекции; характерны симметричные высыпания на голенях, редко встречающиеся при СКВ; нефрит чаще носит характер гематурического, с необычной для СКВ макрогематурией.

Иногда очень трудно дифференцировать СКВ с поражением почек от лекарственной болезни с нефритом, а также от поражения почек при хроническом активном гепатите.

Близкая клиническая картина может наблюдаться при ревматоидном артрите с поражением почек, особенно с учетом возможности развития при этом заболевании и других системных поражений (лимфаденопатии, поражение сердца, легких) и обнаружения в некоторых случаях LE-клеток. Для ревматоидного артрита характерно многолетнее течение болезни с развитием стойких деформаций суставов и атрофией межкостных мышц, ульнарной девиации кисти, выраженные рентгенологические изменения суставов, высокие титры ревматоидного фактора в сыворотке (при СКВ этот фактор выявляется часто, но в низких титрах). Биопсия почки почти в половине случаев ревматоидной нефропатии (и почти во всех случаях НС) выявляет амилоид, который при СКВ практически не встречается.

Мы наблюдали амилоидоз в одном из 160 морфологически исследованных (биопсия почки, вскрытие) случаев СКВ (у 42-летней женщины с выраженным артритом, в течение 12 лет постоянно принимавшей КС). В мировой литературе описано лишь одно подобное наблюдение [Wegelius O., 1956] с близкой клинической картиной и еще 3 случая, когда СКВ сочеталась с хроническими инфекциями (которые и могли быть причиной амилоидоза). В связи с такой казуистикой мы считаем, что обнаружение амилоида при биопсии почки, прямой кишки или десны практически исключает СКВ.

Проведение дифференциального диагноза с амилоидозом (как вторичным, так и первичным) важно для ограничения иммунодепрессивной терапии, которая может потенцировать амилоидогенез.

В некоторых случаях приходится дифференцировать заболевание с поражением почек при миеломной болезни, протекающей, обычно у женщин более старшего возраста, с болями в костях, резким повышением СОЭ, анемией, НС. Диагноз удается уточнить с помощью электрофореза (иммуноэлектрофореза) белковых фракций сыворотки крови и мочи, стерильной пункции, рентгенологического исследования костей; биопсия почки при миеломной болезни нежелательна из-за опасности кровотечения.

Еще важнее исключение возможности инфекций, требующих массивной терапии антибиотиками, в первую очередь затяжного септического эндокардита или туберкулеза почек с параспецифическими реакциями. Затяжной септический эндокардит протекает с лихорадкой, лейкопенией, анемией, повышением СОЭ, поражением сердца, иногда с нефритом. Нефрит чаще гематурический (очаговый эмболический), но может развиваться и НС. Следует помнить, что аортальная недостаточность при СКВ встречается редко. Сохраняют дифференциально-диагностическое значение и такие признаки, как пальцы в виде «баранных палочек», ногти в виде «часовых стекол», пятна Лукина, положительный симптом щипка. В сомнительных случаях необходимы посев крови и пробное лечение высокими дозами антибиотиков.

В одном из наших наблюдений заболевание началось у мужчины 41 года лихорадкой, повышением СОЭ, гематурией, «следовой» протеинурией и было расценено как СКВ. В течение почти года больной получал большие дозы преднизолона, а затем имурана без какого-либо эффекта. При обследовании в нашей клинике был поставлен диагноз первичного затяжного септического эндокардита с формирующимся аортальным пороком сердца, нефритом. Больной умер, несмотря на массивную антибактериальную терапию.

Так же важно исключение туберкулеза (который может и присоединиться к волчаночному нефриту после массивной терапии иммунодепрессантами) и опухоли, особенно гипернефромы с частыми параспецифическими реакциями.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении волчаночного нефрита за последние два десятилетия достигнуты определенные успехи. Применяются в основном две группы лекарственных препаратов — КС и цитостатики; определенное место в терапии этого заболевания занимают также антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты и 4-аминохинолины. В последние годы предлагаются и новые подходы к лечению. КС и цитостатиками лечат волчаночный нефрит уже четверть века, однако, несмотря на

столь значительный опыт, многое остается неясным. Спорными являются вопросы преимущества этих двух видов препаратов друг перед другом, сочетанного их применения перед изолированным, преимуществ одних цитостатиков перед другими. Проблема осложняется из-за возможности очень тяжелых, иногда летальных, осложнений лекарственной терапии, вследствие разнородности групп, результаты лечения которых обобщаются разными авторами.

Преднизолон остается основой лечения, хотя неясно, от чего преимущественно зависят хорошие результаты при его применении — от подавления воспаления, угнетения синтеза антител и образования иммунных комплексов, влияния на миграцию лимфоцитов, способности стабилизировать лизосомальные мембраны или действия на проницаемость клубочковых капилляров. Доказана большая эффективность высоких доз преднизолона (50—60 мг/сут и выше) по сравнению с малыми (до 30 мг/сут). Малые дозы могут подавлять лихорадку, кожные поражения, суставной синдром, серозиты, иногда даже пневмониты или эндокардит, но недостаточно влияют на почечный процесс. В случае применения больших доз преднизолона эффект отмечается примерно у половины больных [Pollak V. et al., 1961; Hagge W. et al., 1967, и др.]. Некоторые авторы наблюдали и значительно лучшие результаты. Так, K. Lange и соавт. (1965) при лечении 15 больных СКВ (из них 13 с волчаночным нефритом) высокими дозами преднизолона (80—100 мг/сут в течение 2 мес) отметили улучшение у 13. По данным J. Dopadio и соавт. (1978), улучшение наступило у 21 из 26 больных, леченных высокими дозами этого препарата (60 мг/сут в течение 2 мес с последующим медленным снижением). В наших наблюдениях [Тареева И. Е., 1976] среди 48 больных активным волчаночным нефритом (в том числе 20 с НС), получавших длительно большие дозы (40 мг/сут и выше) преднизолона, улучшение непосредственно после лечения было отмечено у 33 и сохранилось при последующем наблюдении у 21 человека.

Трудность проведения такой массивной стероидной терапии определяется необходимостью балансирования между стремлением подавить активность нефрита и страхом перед многочисленными побочными явлениями — нарастанием гипертонии, кровоточащей язвой желудка, тяжелыми инфекциями, костными поражениями, в том числе такими тяжелыми, как компрессионные переломы позвоночника, асептические некрозы костей и др. В некоторых сообщениях смертность прямо зависела от осложнений, связанных с длительным применением высоких доз КС.

В этом плане привлекает внимание новая схема терапии КС, дающая как будто меньше осложнений — сверхмассивная, ударная терапия («пульс»-терапия), применяющаяся шире в трансплантологии при кризах отторжения и введенная в тера-

пептическую нефрологию (именно для лечения волчаночного нефрита) E. Cathcart и соавт. в 1976 г. При этом больным делают внутривенное вливание метилпреднизолона (урбазон) по 1000 мг в течение 3 дней с последующим длительным лечением умеренными дозами. В наблюдениях E. Cathcart и соавт. у всех 7 больных, которых так лечили, были отмечены быстрое улучшение иммунологических показателей и стабилизация почечного процесса. R. Levinsky и др. показали, что такая ударная доза приводит к исчезновению из циркуляции иммунных комплексов, чего не всегда можно добиться стероидным лечением по обычной схеме. Наибольшим опытом проведения «пульс»-терапии располагают, по-видимому, R. Kimberly и соавт., доложившие о таком лечении 25 больных волчаночным нефритом (из них 17 — с повышенным содержанием креатинина): у половины больных снизился креатинин, протеинурия, у всех уменьшился титр антител к ДНК и повысился уровень комплемента; быстрое и отчетливое улучшение отмечено у 4 больных.

Мы применили «пульс»-терапию 5 больным с очень тяжелым подострым волчаночным нефритом (креатинин от 0,33 до 1,32 ммоль/л): у 2 отмечены некоторое снижение креатининемии и стабилизация почечного процесса, у 1 больной, леченной после «пульс»-терапии гепарином, наблюдалось значительное улучшение. Очевидно, следует применять эту схему лечения в более ранних стадиях заболевания, когда имеются еще какие-то репаративные возможности почечной ткани, есть субстрат, на который может подействовать терапия.

Следует упомянуть о прерывистой стероидной терапии (однократный прием двойной суточной дозы один раз в 2 дня). Ранее мы применяли эту схему как при обострениях волчаночного нефрита, так и для поддерживающей терапии [Тареева И. Е., 1972], а в последние годы — только для поддерживающей терапии.

Вторая группа препаратов, представляющих собой базисную терапию ВН, — это **цитостатики**, в основе действия которых лежит подавление синтеза антител. Опубликованы многочисленные наблюдения об эффективности цитостатической терапии при волчаночном нефрите [Карташева В. И., 1966; Насонова В. И. и др., 1971; Иванова М. М. и др., 1977; Drinkard F., Hall P., и др.].

С теоретической точки зрения, исходя из положения Dixon, что тяжелое поражение почек развивается при умеренном образовании антител, применение цитостатиков должно оказывать благоприятное действие у больных волчаночным нефритом с умеренным количеством антител, подавляя их образование до минимального; у больных, продуцирующих высокие титры антител, цитостатики могут подавить поражение почек, если продукция антител снизится резко, и могут его ухудшить, если она снизится до умеренной степени, т. е. в каких-то случаях

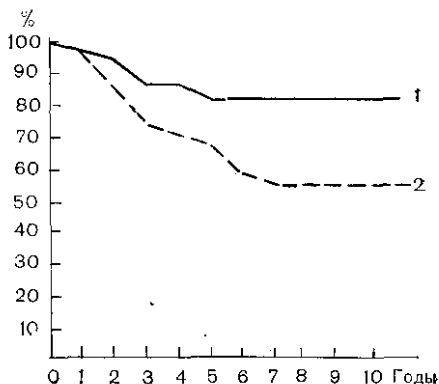
лечение может усилить поражение почек. Этому соответствуют наши наблюдения, показавшие, что азатиоприн более эффективен у больных с высоким уровнем В-лимфоцитов [Шилдов Е. М. и др., 1978].

Применяются как антиметаболиты (азатиоприн, имуран, 6-меркаптопурин), так и алкилирующие препараты (циклофосфамид, хлорбутин), обычно в сочетании с малыми дозами преднизолона. Непосредственные осложнения при тщательном гематологическом контроле меньше, чем при терапии КС, — это цитопения, обычно проходящая после отмены препарата, инфекции; однако при лечении циклофосфамидом нередки осложнения со стороны мочевого пузыря (геморрагический цистит, иногда даже опухоли), алопеция. Более серьезно возможное отдаленное побочное действие, связанное с мутагенным эффектом: у больных, леченных цитостатиками, значительно чаще, чем в популяции, развиваются опухолевые процессы. То же наблюдается и у новозеландских мышей, особенно при лечении циклофосфамидом [Russel P., Hicks Y., 1968].

Для окончательной оценки эффективности терапии особенно важны исследования сравнительного действия различных схем, контролируемые исследования, с оценкой не только непосредственных результатов терапии, но и отдаленных, влияния терапии на течение болезни. Так, в совместном советско-американском исследовании [Иванова М. М. и др., 1979] четко доказано преимущество сочетанной терапии (цитостатики + небольшие дозы преднизолона) перед одними малыми дозами преднизолона. Что же касается преимущества сочетанной терапии перед лечением большими дозами преднизолона, а также вопроса о дозах стероидов при сочетанной терапии, то здесь нет единодушия. В. Hahn и соавт. (1975) не выявили преимуществ при добавлении азатиоприна к высоким дозам преднизолона. J. Donadio и соавт. в последней работе (1978), основанной на изучении 50 больных, получавших высокие дозы преднизолона (40—60 мг), 24 из них — в сочетании с циклофосфамидом, подтверждают свои прежние выводы, что результаты лечения (число больных с непосредственным улучшением, процент больных с длительно улучшившейся или стабильной почечной функцией) были одинаковы, хотя в группе, получавшей циклофосфамид, реже наблюдались обострения нефрита. В то же время, по наблюдениям М. М. Ивановой и соавт. (1977), R. Cade и соавт. (1973), E. Ginzler и соавт. (1976), терапия азатиоприном в сочетании с высокими дозами преднизолона была более эффективна, чем одним преднизолоном в тех же дозах.

Наши наблюдения говорят о значительно большей эффективности сочетанной терапии [Тареева И. Е., 1976; Тареева И. Е. и др., 1979, 1980]. 10-летняя выживаемость (вычисленная по методу Катлера—Эдерера) больных активным волчаночным нефритом составила 81% при лечении КС в сочета-

Рис. 34. Выживаемость больных хроническим активным волчаночным нефритом, леченных КС и цитостатиками (1) и только КС (2).



нии с цитостатиками, и 55% — одним преднизолоном (рис. 34).

Сочетанная терапия была более эффективна по сравнению не только с низкими, но и с высокими дозами преднизолона. В то же время доза КС при сочетанной терапии не имела большого значения, однако при лечении больных с выраженным гипертоническим синдромом лучшие результаты наблюдались при сочетании цитостатиков с умеренными дозами преднизолона. Что касается выбора цитостатического препарата, то пока нет четких доказательств преимущества (большей активности при меньшей токсичности) какого-либо одного из них. Если на новозеландских гибридных мышах показано преимущество циклофосамида как перед азатиоприном, так и перед лейкераном [Gelfand M., Steinberg A., 1972; Morris A. et al., 1976; Gerber N. et al., 1977], то клинических работ по изучению их сравнительной эффективности мало [Decker J. et al., 1975]. При оценке эффекта лечения азатиоприном и циклофосфамидом на фоне малых доз КС отмечалось непосредственное улучшение почти после всех курсов циклофосфамида и лишь в половине курсов азатиоприна. В уже упомянутом советско-американском исследовании отдаленные результаты лечения (через 1 год) были одинаковы при применении циклофосфамида, азатиоприна и хлорбутина, непосредственные — лучше после циклофосфамида.

В ряде клиник предпочтение тому или иному препарату отдается из традиционных соображений, вследствие привычки, большего опыта применения. Мы в основном назначаем азатиоприн, считая его достаточно эффективным и в то же время наименее опасным. Такова же точка зрения J. Cameron (1977), обладающего наибольшим в Англии опытом лечения волчаночного нефрита, начавшего с применения циклофосфамида и отказавшегося от него из-за частоты осложнений со стороны мочевого пузыря. Американские авторы чаще используют циклофосфамид, хотя W. Epstein и H. Grausz, применяя только хлорбутин (в сочетании с преднизолоном), получили очень хорошие

результаты. В 1974 г. были опубликованы их данные о лечении 31 больного диффузным пролиферативным волчаночным нефритом с 5-летней выживаемостью 80%; в последующие годы группа больных, леченных хлорбутином, значительно расширилась. Хорошие результаты применения этого препарата (также в неконтролируемом исследовании) получили также М. Shaith и соавт. (1973).

Не решен вопрос и о целесообразности сочетания различных цитостатических препаратов. А. Mukherjee (1971) добился ремиссии при добавлении циклофосамида у 10 из 12 больных, ранее безуспешно леченных азатиоприном и преднизолоном. М. Gelfand и А. Steinberg (1972) сравнили в эксперименте действие азатиоприна, циклофосамида и преднизолона отдельно и в разных сочетаниях; наилучшие результаты были достигнуты при сочетании всех трех препаратов, что говорит об определенном синергизме действия. Однако Е. Ginzler и соавт. (1976) в двойном слепом исследовании на 14 больных не выявили преимуществ такой тройной терапии перед сочетанием азатиоприна с преднизолоном.

В последние годы для лечения тяжелых форм волчаночного нефрита находят применение гепарин, который подавляет внутрисосудистую коагуляцию, реакции воспаления, уменьшает сосудистую проницаемость, угнетает активность комплемента, оказывает липолитическое и (в больших дозах) натриуретическое действие. R. Cade и соавт. (1973) сравнили результаты лечения однородных групп больных волчаночным нефритом преднизолоном, азатиоприном и гепарином в различных комбинациях: наилучшие результаты были достигнуты при сочетании азатиоприна с гепарином (по 20 000—60 000 ЕД/сут). Эффективность повышается при сочетании гепарина с препаратами, препятствующими агрегации тромбоцитов, в первую очередь с курантилом. Особенно отчетливое улучшение отмечается в случаях, протекающих с клинико-лабораторной картиной диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [Тареева И. Е., Борисов И. А., 1976].

Роль 4-аминохинолиновых препаратов и нестероидных противовоспалительных средств все же ограничивается поддерживающей терапией. Правда, французские авторы широко используют индометацин, который, помимо противовоспалительных свойств, обладает и антитромбоцитарными, и для лечения больных активным волчаночным нефритом. J. Conte и соавт. (1973) считают даже, что терапия индометацином в сочетании с антималярийными препаратами должна быть методом выбора при этом заболевании. Мы не отмечали таких хороших результатов при активном волчаночном нефрите. Кроме того, надо помнить, что индометацин, ингибирующий синтез простагландинов, может ухудшать почечную гемодинамику, а также, снижая продукцию альдостерона, приводить к гиперкалиемии [Кутырина И. М. и др., 1979]. Ацетилсалициловая кислота, об-

ладающая сходным механизмом действия, именно при СКВ в большей степени угнетает функцию почек [Kimberly R. et al., 1977].

Мы представляем себе тактику терапевта на современном этапе лечения больных активным волчаночным нефритом следующим образом. При активном процессе без почечной недостаточности — азатиоприн (150—200 мг/сут) или циклофосфамид, хлорбутин в соответствующих дозах в сочетании с умеренными (20—30 мг/сут) или, при высокой активности, особенно внепочечной, с большими (50—60 мг/сут) дозами преднизолона. Возможно, особенно при наличии противопоказаний к цитостатической терапии (цитопения, инфекционные осложнения и др.), лечение только преднизолоном в высоких дозах.

При стабильной гипертензии большие дозы преднизолона не рекомендуются. При высокой активности нефрита может быть проведена ударная терапия метилпреднизолоном или преднизолоном (1000 мг внутривенно), не противопоказанная и больным с упорной гипертензией. При упорном НС или гипертоническом синдроме, а также при клинико-лабораторной картине внутрисосудистой коагуляции показан гепарин.

При подостром волчаночном нефрите (НС, гипертензия, почечная недостаточность) с крайне тяжелым прогнозом необходимо использовать все терапевтические средства, не думая о возможности развития лекарственных осложнений — показана сочетанная терапия высокими дозами преднизолона, цитостатиками, гепарином и курантилом.

Надо помнить, что плохие результаты терапии могут наблюдаться и в случаях, когда лечат далеко зашедшую и необратимую болезнь, с резким склерозом и потерей действующих нефронов. Такая гистологическая картина может быть и при клинических признаках активности процесса (НС, гематурия), хотя редко сопровождается выраженными иммунологическими сдвигами. Это еще раз говорит о желательности тщательного иммунологического и морфологического исследования перед началом терапии.

Активная терапия должна проводиться не менее 2—3 мес, после чего доза цитостатиков и преднизолона может быть снижена. После стихания обострения необходима длительная поддерживающая терапия малыми дозами преднизолона (не менее 2 лет после обострения), цитостатиками (не менее 6 мес), метиндолом, делагилом, курантилом. При проведении активной и поддерживающей терапии надо помнить о необходимости соблюдения режима, отдыха. Все больные волчаночным нефритом должны проходить регулярные осмотры с оценкой клинической и иммунологической активности, определением почечной функции, протеинурии, мочевого осадка.

Обсуждаются и новые подходы к лечению активного волчаночного нефрита, в том числе плазмаферез, иммуностимуляция, применение противовирусных препаратов.

Плазмаферез (повторное удаление плазмы больного с заменением ее донорской) приводит к удалению циркулирующих иммунных комплексов, а также медиаторов воспаления [Lockwood C. et al., 1977]. Vernier J. и соавт. (1976), применившие плазмаферез 8 больным волчаночным нефритом, показали, что эффект был только у тех больных, у которых обнаруживались циркулирующие иммунные комплексы.

Исходя из предпосылки, что у новозеландских гибридных мышей, как и при волчаночном нефрите, снижена функция вилочковой железы, Т-лимфоцитов и особенно Т-супрессоров, А. Steinberg и соавт. (1979) провели ряд работ, в которых анализировалось влияние восстановления этих функций на иммунологические показатели и течение болезни у мышей штамма NZB/W; трансплантация вилочковой железы молодых мышей, введение супрессорных клеток и их продуктов повышало длительность жизни животных, уменьшая поражение почек. Применение (в эксперименте) иммуностимулятора левамизола дает разноречивые результаты [Klassen L. et al., 1977; MENCHACA J. et al., 1978].

В клинической практике эффективность иммуностимуляции при волчаночном нефрите не доказана. Имеются отдельные сообщения о применении при СКВ левамизола, однако, учитывая частоту вызываемого им агранулоцитоза (чаще именно у больных СКВ), этот препарат, нашедший применение при ревматоидном артрите, не может быть рекомендован для лечения ВН.

Выживаемость мышей штамма NZB/W повышается также при введении противовирусного препарата — рибавирина [Klassen L. et al., 1977; Steinberg A. et al., 1979]. О. В. Синяченко (1978) получил удовлетворительные результаты при лечении больных СКВ интерфероном. Однако применение недавно выделенного интерферона II типа, оказывающего мощное антивирусное и иммуносупрессивное действие, ускорило развитие тяжелого нефрита у мышей штамма NZB/W [Engleman E. et al., 1979].

В лечении терминального волчаночного нефрита, волчаночного нефросклероза с успехом применяются гемодиализ и трансплантация почек. J. F. Fries и соавт. в 1973 г. сообщили о гемодиализе с двусторонней нефрэктомией у 9 больных волчаночным нефритом; 2 больных умерли от инфекции, остальные были живы при среднем сроке наблюдения 28 мес. M. Augusti и соавт. (1977) провели гемодиализ 12 больным волчаночным нефритом, Z. Veary и соавт. (1979) — 35. На 15-м конгрессе ЕДТА (1978) сообщалось, что в Европе за 1974—1977 гг. гемодиализ проведен 283 больным волчаночным нефритом; подчеркивается, что результаты гемодиализа у подобных больных такие же, как и у больных хроническим ГН другой этиологии.

В наших наблюдениях гемодиализ проводился 11 больным волчаночным нефритом; у 4 больных волчаночным нефроскле-

ром гемодиализ начинали при клиренсе креатинина 3—8 мл/мин, проводили в течение 2½—34 мес (в среднем 17½ мес); осложнения наблюдались чаще, чем у больных брайтовым ГН. 7 больным гемодиализ проводился в связи с обострением волчаночного нефрита в течение 1½—6 мес, одновременно с иммуносупрессивной терапией; у 3 больных наступила стабилизация функции почек, что позволило прекратить гемодиализ.

Трансплантация почек производится больным с развернутой клиникой уремии; СКВ к этому времени обычно полностью затухает, поэтому страх перед обострением СКВ с развитием волчаночного нефрита в трансплантате следует считать необоснованным.

Таким образом, в лечении волчаночного нефрита за последние десятилетия достигнуты определенные успехи. Несмотря на трудности, которые встречаются при лечении, надо стремиться шире проводить активную терапию, помня, что это одна из немногих форм нефрита, которая поддается терапии.

Глава 4

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ УЗЕЛКОВОМ ПЕРИАРТЕРИИТЕ

Узелковый периартериит — заболевание из группы системных васкулитов, характеризуется множественным поражением артерий мелкого и среднего калибра с вовлечением в патологический процесс ряда органов и систем. Поражение почек занимает ведущее место в клинической симптоматологии узелкового периартериита. Впервые А. Kussmaul и R. Maier в 1866 г. описали своеобразное заболевание артерий (periarteriitis nodosa), протекающее с брайтовой болезнью и быстро прогрессирующим мышечным параличом. При морфологическом исследовании почек ими были обнаружены аневризмы сосудов и инфаркты, микроскопически — диффузный ГН и тяжелый артериит.

Этиология узелкового периартериита окончательно не выяснена. Самой распространенной до настоящего времени является аллергическая теория, объясняющая происхождение болезни как реакцию сенсибилизации сосудистой стенки в ответ на самые разнообразные воздействия инфекционного и неинфекционного характера. Морфологам хорошо известны изменения сосудов (неотличимые от узелкового периартериита) при ряде инфекций, в том числе при сифилисе, туберкулезе, сыпном тифе, сепсисе и др. Многочисленные клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют о частоте развития узелкового периартериита после приема лекарств (сульфанилами-

ды, антибиотики, аминазин, препараты йода), применения сывороток и вакцин.

В последние годы стала обсуждаться иммунологическая концепция узелкового периартериита. Предпосылкой к этому послужил факт обнаружения вируса сывороточного гепатита у части больных узелковым периартериитом, в связи с чем стал рассматриваться как возможный этиологический фактор. Частота обнаружения Аи-антигена в сыворотке таких больных колеблется, по данным различных авторов, от 30 до 55%. В результате более детальных исследований у этих больных были выявлены различные иммунологические нарушения, связанные с персистенцией Аи-антигена: циркулирующие иммунные комплексы и отложения в сосудах иммунных комплексов с Аи-антигеном [Ттеро С., Prince A., 1974; Gocke D., 1975]. Изменения, происходящие в стенке сосуда, согласно этой теории, следует рассматривать как гиперергическую реакцию немедленного типа с фиксацией иммунных комплексов и участием Аи-антигена. Последняя концепция, хотя и подтверждается определенными фактами, не исчерпывает проблемы узелкового периартериита в целом.

Клиническая картина заболевания отличается значительным полиморфизмом. Болеют преимущественно мужчины в возрасте 30—50 лет. Болезнь начинается постепенно и, как правило, с общих симптомов: лихорадки неправильного типа, прогрессирующего похудания и мышечно-суставных болей. Позже присоединяется висцеральная симптоматика, из которой необходимо выделить пять основных синдромов: 1) почечный с артериальной гипертонией; 2) абдоминальный, проявляющийся упорными болями в животе, диспепсическими расстройствами, диареей; возможно развитие перитонита в результате прободения язв желудочно-кишечного тракта; 3) поражение сердца в форме коронарита с развитием безболевого инфаркта миокарда или стенокардии; 4) легочный синдром, проявляющийся своеобразным пневмонитом или бронхиальной астмой с гиперэозинофилией; 5) поражение периферической нервной системы с развитием ассиметричного полиневрита.

Из лабораторных признаков следует отметить лейкоцитоз, повышение СОЭ, в некоторых случаях эозинофилию. Специфических лабораторных тестов, имеющих вспомогательное диагностическое значение для узелкового периартериита, не существует.

Поражение почек при этом заболевании встречается в 70—80% случаев и часто определяет прогноз в целом.

Среди наблюдавшихся нами в клинике терапии и профзаболеваний I ММИ им. И. М. Сеченова с 1965 по 1978 г. 110 больных узелковым периартериитом поражение почек было у 84 (77%). Из 25 умерших в клинике больных у 6 причиной смерти была уремия, у 14 смерть наступила от тяжелого поражения почек в сочетании с патологией сердца, легких или желудочно-кишечного тракта и только в 5 случаях почечная патология не повлияла на исход болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И СИМПТОМАТИКА НЕФРОПАТИИ ПРИ УЗЕЛКОВОМ ПЕРИАРТЕРИИТЕ

Частота возникновения и тяжесть поражения почек при узелковом периартериите зависят прежде всего от клинического варианта заболевания.

При классическом, куссмаулевском (почечно-висцеральном или почечном) узелковом периартериите (70 из 110 наблюдавшихся нами больных) почки поражались практически у всех, причем у подавляющего большинства отмечалась стабильная артериальная гипертония. Из 21 больного с астматическим вариантом узелкового периартериита клинические симптомы поражения почек имелись у 14, из них тяжелые формы нефропатий — у 8. Из 9 больных с тромбангитическим вариантом болезни изменения в почках имелись у 4, сопровождаясь повышением артериального давления лишь у одного. У всех 10 больных с кожной формой узелкового периартериита на протяжении длительного периода наблюдения (до 10—12 лет) признаки поражения почек отсутствовали.

В формировании почечного синдрома при узелковом периартериите необходимо различать три периода. Первый — субклинический, или латентный, совпадающий обычно с началом заболевания, для которого характерны лихорадка, миалгии, разнообразные висцериты и умеренная протеинурия и микрогематурия без повышения артериального давления. К концу первого года болезни у подавляющего большинства больных формируются основные синдромы и наступает второй период — выраженных висцеритов и стабильной артериальной гипертонии. Признаки активности основного процесса (лихорадка, лабораторные тесты) выражены слабее, чем в первом периоде. У ряда больных возможно развитие третьего периода — почечного, когда другие признаки системного заболевания ликвидируются. Основными клиническими проявлениями болезни становятся тяжелая артериальная гипертония с нейроангиопатией, выраженный мочево́й синдром и почечная недостаточность различной степени; признаки активности болезни минимальны. У части больных поражение почек ограничивается мочево́м синдромом на протяжении всей болезни.

При узелковом периартериите можно выделить следующие клинические варианты нефропатий: 1) изолированный мочево́й синдром; 2) синдром артериальной гипертонии (с мочево́м синдромом или без него); 3) НС; 4) редкие формы, обусловленные сосудистыми катастрофами в почках.

Изолированный мочево́й синдром. Проявляется умеренной протеинурией (до 1 г/сут) и микрогематурией. Среди всех больных с поражением почек удельный вес этой группы невелик: по нашим данным у 11 из 84 (13%). Как правило, поражение почек, проявляющееся мочево́м синдромом, протекает благоприятно, не имеет тенденции к прогрессированию и не определяет прогноза заболевания.

Синдром артериальной гипертонии. Наиболее характерным и частым при узелковом периартериите следует

считать синдром артериальной гипертензии. Как и протеинурия, повышение артериального давления не является ранним признаком заболевания, а возникает на фоне развернутой клинической картины узелкового периартериита. Чаще начало гипертензии совпадает с протеинурией, или она появляется через несколько месяцев после обнаружения патологических элементов в моче. По нашим данным приблизительно в 10% случаев, артериальная гипертензия за 1—6 мес предшествует изменениям в моче, а у части больных является первым признаком узелкового периартериита. Артериальная гипертензия встречается, по данным больших статистик, у 45—80% больных. В наших наблюдениях артериальная гипертензия различной степени выраженности диагностирована у 73 из 110 больных (66%); у 60 — она носила стойкий характер, а у 12 была злокачественной.

В современной литературе обсуждаются роль и значение гепатита В персистирующей инфекции в этиологии системного сосудистого заболевания с развитием злокачественной гипертензии. S. Razzak и соавт. (1975) сообщили о больном 21 года со злокачественной артериальной гипертензией и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Посмертно при электронной микроскопии были обнаружены системный артериит и пролиферативный ГН, происхождение которых авторы склонны связывать с персистированием НвА и последующим развитием системного иммунокомплексного заболевания. Y. Sergent и соавт. в 30% случаев некротизирующего васкулита обнаружили персистирование НвА. Наиболее частыми клиническими симптомами у больных узелковым периартериитом с НвА, по их мнению, являются артериальная гипертензия, артралгии, мононеврит.

Из 10 наших больных с персистированием НвА и гистологически подтвержденным гепатитом у 9 была стойкая артериальная гипертензия (у 4 — злокачественная).

Подавляющее большинство авторов связывают повышение артериального давления при узелковом периартериите с поражением почек. Возникновение артериальной гипертензии может быть обусловлено как тяжелым артериитом, так и сочетанием его с ГН. Эта точка зрения, сформулированная J. Davson и соавт. (1948), не устарела и до настоящего времени.

В эксперименте P. Zeek и соавт. (1952) наблюдали у крыс с почечной ишемией изменения сосудов типа узелкового периартериита, применяя механизм Goldblatta. G. Rose и H. Spenser (1957) считают артериальную гипертензию признаком гистологического заживления, не зависящим от локализации повреждения. Повышение артериального давления, по их мнению, возникает в связи с ишемией почек, обусловленной стенозирующим ограничением кровоснабжения. Однако известны случаи с тотальными инфарктами почек, почти полным закрытием сосудов и отсутствием артериальной гипертензии. Попытка объяснить подобные факты привела к мысли об участии ренин-ги-

пертензин-альдостеронового механизма в патогенезе артериальной гипертонии при узелковом периартериите. Последнее предположение было подтверждено обнаружением при электронной микроскопии гипергрануляции, гиперплазии и гипертрофии митохондриальных клеток ЮГА у больных с гипертоническими формами узелкового периартериита.

Патогенез повышения артериального давления при узелковом периартериите, по современным представлениям, связан с васкулитом и вторичным включением ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, как при сосудистых повреждениях другого генеза [Rosenack U., Wunsch P., 1974].

Артериальная гипертония при узелковом периартериите характеризуется стойкостью, в процессе заболевания имеет тенденцию или к стабилизации, или к прогрессированию. Изменения в моче не всегда сопутствуют артериальной гипертонии, иногда они могут быть преходящими, чаще встречается стойкая протеинурия. Почечный синдром со стойкой артериальной гипертонией является одним из ведущих в клинической картине узелкового периартериита, определяющим нередко прогноз болезни.

Узелковому периартерииту свойственна злокачественная гипертония, которая, по свидетельству ряда авторов, чаще встречается у детей и юношей.

По нашим наблюдениям тяжелая форма артериальной гипертонии со злокачественным течением наблюдалась у 12 больных (из них две женщины). Возраст больных колебался от 18 до 48 лет. Максимальные цифры артериального давления достигали 300/160 мм рт. ст., отмечались тяжелые изменения сосудов глазного дна с развитием нейроретинопатии с снижением зрения вплоть до слепоты (у 7 больных). У 3 больных на высоте гипертонии наблюдались эclamпсические судороги. Особенностью этой группы до недавнего времени было галопирующее течение почечного процесса (от нескольких месяцев до 2 лет), который доминировал в симптоматике заболевания. Однако назначение иммунодепрессивной терапии улучшило прогноз в этой группе incurabельных до последнего времени больных.

НС при узелковом периартериите встречается чрезвычайно редко. Из литературы нам известно всего несколько сообщений о гистологически подтвержденном этом заболевании, когда поражение почек протекало с НС.

В 2 случаях появление НС обусловлено подострым ГН. В одном случае G. Miller и соавт. (1954) развитие НС при узелковом периартериите наблюдал у больного с двусторонним тромбозом почечных вен.

Мы располагаем 5 наблюдениями над больными узелковым периартериитом (подтвержденным на вскрытии), где клинико-лабораторная симптоматика нефропатии укладывалась в рамки НС. У всех больных поражение почек было доминирующим в картине заболевания, а у двух — единственным клиническим проявлением узелкового периартериита в финале болезни. Отличительной особенностью НС при узелковом периартериите следует считать его прогрессирующее течение (от нескольких месяцев до года, у 1 больного — 3 года), приведшее к быстрому падению функции почек. НС проявлялся высокой протеинурией (до 15—30 г/сут), гипопротемией, незначительной гипер-

холестеринемией (максимально 9,3 ммоль/л) и умеренным отечным синдромом. Характерно было также сочетание НС с тяжелой артериальной гипертензией.

При развитии НС у больных узелковым периартериитом всегда следует предполагать какую-либо «дополнительную», вторую, болезнь почек. Так, из 5 находившихся под нашим наблюдением больных узелковым периартериитом с НС у 3 была смешанная патология почек: типичные для этого заболевания изменения сочетались у одного с мочекаменной болезнью, гидронефрозом и пиелонефритом, у другого — с тяжелым пиелонефритом и у третьего — с амилоидозом.

К редким формам поражения почек при узелковом периартериите относятся прежде всего те, которые обусловлены острыми сосудистыми катастрофами (разрыв аневризмы, некроз коры почек, артериит и тромбоз сосудов и т. д.), протекающими с ОПН или без нее.

В настоящее время в мировой литературе имеются сведения более чем о 30 случаях смертельного разрыва аневризмы с образованием околопочечной гематомы у больных узелковым периартериитом. Признаком образования такой гематомы считают внезапную гематурию и сильные боли в пояснице. Однако далеко не всегда появление гематомы сопровождается гематурией и болями, а протекает под маской самой различной патологии мочевой системы. Так, В. Ostrum и Р. Soder (1960) к кардинальным симптомам разрыва аневризмы относят резкие боли в животе с образованием опухоли и отсутствие функции почки при экскреторной урографии. Они находят необходимым дифференцировать околопочечную гематому от абсцесса почки, нефролитиаза, опухоли и других заболеваний.

Следует признать несомненную важность для больного правильного диагноза околопочечной гематомы и своевременно проведенной нефрэктомии.

В ряде случаев артериит и тромбоз сосудов может привести к некрозу коры почек с развитием ОПН. В литературе описано 27 пациентов с ОПН, развившейся у больных узелковым периартериитом [Tupa S., 1976]. Обычно это почечные формы заболевания молниеносного течения с развитием острой анурии.

Прогноз нефропатий при узелковом периартериите во многом зависит от характера сосудистых поражений в целом. У больных с изолированным мочевым синдромом течение почечного процесса обычно благоприятное, не имеет тенденции к прогрессированию и развитию почечной недостаточности. При почечно-висцеральном варианте узелкового периартериита с синдромом стойкой артериальной гипертензии прогноз определяется поражением внутренних органов, в том числе почек.

Течение болезни в значительной степени зависит от тяжести артериальной гипертензии, поскольку она усугубляет сердечную и сосудистую недостаточность и затрудняет проведение основной терапии. Причиной смерти могут быть сосудистые

катастрофы (мозговая, коронарная, абдоминальная) или недостаточность кровообращения.

При почечном варианте узелкового периартериита поражение почек является ведущим, а иногда единственным симптомом болезни. Остальные признаки системного страдания (пневмонит, полиневрит, коронарит) отступают на задний план или ликвидируются в процессе лечения. На протяжении ряда лет у подобных больных основными симптомами являются упорная артериальная гипертензия, протеинурия (до 3 г/сут), микрогематурия. Прогноз болезни определяется функциональным состоянием почек и артериальной гипертензией.

Развитие НС со злокачественной артериальной гипертензией при узелковом периартериите является серьезным прогностическим признаком.

Диагноз и дифференциальный диагноз

В настоящее время хорошо известны клинические признаки узелкового периартериита и прижизненный диагноз заболевания не является редкостью. Наиболее сложна диагностика в остром периоде заболевания, для которого характерно сочетание висцеритов (пневмонит, абдоминальный синдром, коронарит) с общими признаками: лихорадкой, миалгиями, похуданием. Поражение почек проявляется умеренным мочевым синдромом или эпизодическими подъемами артериального давления. Вспомогательное значение имеет биопсия мышцы или подкожного узелка — классическая картина панваскулита в артериях среднего калибра делает диагноз узелкового периартериита вероятным. На поздних этапах болезни биопсия мышцы приобретает меньшую диагностическую значимость.

В разгар заболевания диагноз узелкового периартериита ставится на основании типичной клинической картины и сочетания таких синдромов, как асимметричный полиневрит, поражение почек со стойкой артериальной гипертензией, абдоминалгии, коронарит, пневмонит, гиперэозинофильная бронхиальная астма. В сомнительных случаях нужно прибегать к дополнительным исследованиям, пункционной биопсии или ангиографии почек.

Пункционная биопсия почек при узелковом периартериите показана не всем больным. В диагностически ясных случаях у больных со множественными висцеритами и высокой артериальной гипертензией применение этого метода не оправдано. Очаговость поражения, изменения, локализующиеся преимущественно в артериях среднего калибра, не доступных для исследования указанным способом, нередко делают пункционную биопсию почки безрезультатной. Использование этого метода у больных с аневризматически измененными сосудами представляет известный риск. Следовательно, показанием к пункционной биопсии почки при подозрении на узелковый пе-

риартерит является прежде всего ренальная форма заболевания (острая или с развитием НС), случаи «нетипичного» нефрита с лихорадкой, мышечно-суставным синдромом, а также стертые формы болезни с изолированной протеинурией и гематурией.

В последние годы появился ряд работ, сообщающих об осложнениях после пункционной биопсии почек при узелковом периартериите с развитием артериовенозного соустья. В связи с этим обсуждаются целесообразность и необходимость ее применения у подобных больных и предлагаются другие, менее травматичные и более эффективные, методы обследования, к числу которых относят ангиографию.

R. Fleming и L. Stern (1965) впервые описали множественные внутривисцеральные аневризмы, выявленные у больного узелковым периартериитом при помощи ангиографии прижизненно. В последующие годы появился ряд работ, где освещаются положительные стороны предложенного метода и очевидные преимущества по сравнению с пункционной биопсией почек. Г. А. Лыскина (1973), используя ангиографию почек при узелковом периартериите у детей, показала целесообразность применения этого метода в диагностически трудных случаях. В трех наших наблюдениях применение ангиографии почек помогло установить окончательный диагноз.

Инфаркты почек, характерные для узелкового периартериита, могут быть выявлены при радиоизотопном сканировании. В подобных случаях этот метод может конкурировать с ангиографией. Относительная простота исследования, возможность применения у тяжелобольных и отсутствие противопоказаний позволяют в некоторых случаях отдать предпочтение радиоизотопному методу.

В целях дифференциальной диагностики с хроническим нефритом и выявления ранних функциональных сдвигов у больных узелковым периартериитом могут быть использованы клиренс-методы. При этом заболевании обнаруживаются раннее снижение почечного кровотока и повышение фильтрационной фракции, в то время как клубочковая фильтрация страдает значительно меньше.

Лечение

Лечение нефропатий при узелковом периартериите представляет трудную задачу. Применение КС подавляет лихорадку, мышечный синдром, активно воздействует на легочный васкулит, полиневрит, у большинства больных улучшает течение коронарита и васкулита мезентериальных сосудов, но не оказывает существенного влияния на поражение почек. Показания к лечению стероидными гормонами при узелковом периартериите являются: 1) острая фаза заболевания до появления артериальной гипертензии; 2) астматический или тромбан-

гнигический вариант болезни без поражения почек или при изолированном мочевом синдроме.

У больных со стойкой артериальной гипертонией, т. е. почечно-висцеральным или почечным вариантом узелкового периартериита, целесообразна сочетанная терапия стероидными гормонами и цитостатиками.

При сравнении результатов лечения у больных, получавших только КС и в сочетании с цитостатиками, лучшие результаты получены во второй группе (6 из 7 пациентов живы в течение 2 лет), в то время как 4 из 5 больных первой группы умерли в течение первого года [Mischer P. et al., 1973].

Р. Н. Потехина (1974) отметила ремиссию у 3 из 7 больных узелковым периартериитом, леченных 6-меркаптопурином. Следует отметить, что лечение цитостатиками проводилось у больных с тяжелыми формами заболевания, высокой артериальной гипертонией, т. е. в случаях, когда применение КС ограничено или невозможно. Положительный эффект при лечении цитостатиками, по данным литературы, достигает 84%, хотя число наблюдений у некоторых авторов не превышает 15 [Pirofsky B., Bardana E., 1977]. Показаниями к применению иммунодепрессантов при узелковом периартериите являются резистентность или ухудшение состояния больного при лечении преднизолоном и генерализованные формы заболевания с поражением почек [Simon Y., 1975].

Среди 110 больных узелковым периартериитом, лечившихся в клинике с 1965 г., мы выделили две равноценные группы, сходные по тяжести заболевания и клиническим проявлениям. В первую группу вошел 21 больной, леченный стероидными гормонами. Из них 19 случаев отнесены к почечно-висцеральному варианту узелкового периартериита: в клинической симптоматике наряду с множественными висцеритами имелось тяжелое поражение почек со стабильной артериальной гипертонией и у одного — со злокачественным течением. Лечение стероидными гормонами проводилось в средней дозе (30—40 мг/сут) и привело к ухудшению состояния (с повышением артериального давления, снижением функции почек и нарастанием сердечной недостаточности) у 8 больных, что послужило поводом для отмены препарата или снижения дозы. Продолжительность жизни в первой группе от 5 мес до 3 лет (в среднем 1,8 года), только 3 больных прожили более 5 лет; из них двум лечение стероидными гормонами проводилось кратковременно, в начале заболевания. Во вторую группу вошло 18 больных, из них 15 с почечно-висцеральным вариантом узелкового периартериита со стабильной гипертонией и злокачественным течением у 3. Попытка лечения преднизолоном вызвала ухудшение у 7 больных, что явилось одним из показаний к назначению цитостатиков. Для лечения применялся азатиоприн в первоначальной дозе 150—200 мг/сут и преднизолон 15—20 мг/сут; поддерживающая доза составляла 5—10 мг преднизолона и 50—100 мг азатиоприна в сутки. Эффект терапии оценивался не ранее чем через 6—12 мес. В 3 случаях удалось добиться полной ремиссии с нормализацией артериального давления и исчезновением патологии в моче. У 10 больных достигнуто улучшение — уменьшение протеинурии, снижение артериального давления с восстановлением зрения в 1 случае. У 5 больных не удалось предотвратить прогрессирование почечного процесса и в сроки до 3 лет наступила смерть. Из 15 больных второй группы 11 находятся в удовлетворительном состоянии (в сроки от 2 до 8 лет), 6 работают. Средняя продолжительность жизни в этой группе 3,4 года.

Назначение препаратов пиразолонового ряда, 4-аминохинолинов целесообразно при хроническом узелковом периартери-

ите или у больных без выраженных висцеральных поражений (при кожной форме заболевания).

При астматическом узелковом периартериите (без поражения почек) клиническая ремиссия достигается при длительном применении стероидных гормонов, но развивается, как правило, стероидная зависимость.

При тромбангитическом варианте узелкового периартериита может быть рекомендована комплексная терапия стероидными гормонами, антикоагулянтами, пиразолоновыми производными в сочетании с симптоматической терапией (солкосерил внутривенно и местно, продектин, ангиотрофин и др.). Рекомендуемая схема лечения узелкового периартериита приведена в табл. 2.

Таблица 2. Схема лечения при узелковом периартериите

Клинический вариант узелкового периартериита	Лечение	Продолжительность лечения
Почечно-висцеральный (классический узелковый периартериит)	Обострение: КС, преднизолон 20—30 мг/сут, цитостатики — азатиоприн, 6-меркаптопурин 150—200 мг/сут	2—3 мес
	Ремиссия: преднизолон 5—10 г/сут, азатиоприн 50—100 мг/сут	1—3 года
Астматический (без артериальной гипертонии)	Обострение: КС, преднизолон 30—40 мг/сут, азатиоприн (редко) 50 мг/сут	1—2 мес
	Ремиссия: преднизолон 10—15 мг/сут	1—2 года
Тромбангитический	Обострение: КС, преднизолон 30—40 мг/сут, пиразолоновые (бутадион 0,45 г/сут), гепарин	1—2 мес
	Ремиссия: преднизолон 5—10 мг/сут, 4-аминохинолиновые (делагил) непрямые антикоагулянты	1—3 года
Кожный	Обострение: КС, преднизолон 20—25 мг/сут, пиразолоновые (бутадион 0,45 г/сут)	1—1½ мес
	Ремиссия: бутадион 0,45 г/сут короткими курсами, Делагил 0,25 г/сут	2—3 нед 1—2 года

Из осложнений при лечении цитостатиками у одного из 18 наблюдавшихся нами больных (56 лет) через 1½ года после отмены азатиоприна был выявлен рак пищевода; еще в одном наблюдении на вскрытии обнаружен диссеминированный туберкулез легких, очевидно, как результат сочетанной стероидной и цитостатической терапии.

При лечении больных узелковым периартериитом необходимо помнить о назначении адекватной симптоматической терапии: гипотензивных, сердечных гликозидов и др.; избегать вве-

дения белковых препаратов, сывороток, плазмы, крови в связи с возможностью аллергических реакций и обострений основного процесса.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера морфологически и клинически близок к болезни Куссмауля—Майера, поэтому его принято рассматривать как респираторно-почечный вариант узелкового периаортрита. Впервые F. Wegener (1936—1939) описал 3 случая заболевания, характеризовавшегося воспалительно-гранулематозными изменениями слизистой оболочки носа и придаточных пазух в сочетании с очаговым нефритом и сосудистыми гранулемами во многих органах. До недавнего времени гранулематоз Вегенера относили к редким заболеваниям, однако за последнее десятилетие число случаев его значительно возросло.

Этиология заболевания неизвестна. Высказываются мнения об аллергической природе болезни с индивидуальной непереносимостью лекарств или реакцией на инфекцию. Однако эти предположения не подкреплены достаточно обоснованными фактами. Патогенетические аспекты гранулематоза Вегенера изучены более подробно. В настоящее время получены доказательства иммунных нарушений в формировании почечных повреждений при этом заболевании [Hogg R., Fauci A., 1974]. Авторами при биопсии почек у 10 больных гранулематозом Вегенера найдены депозиты иммунных комплексов с IgG и компонентом субэпителиально и в БМ. Изменение некоторых иммунологических показателей в сыворотке больных гранулематозом Вегенера (IgA, C₃), а также обнаружение антител к гладкой мускулатуре дают основание высказаться в пользу аутоиммунной природы заболевания [Shillitoe E. S., 1974].

Клинические проявления весьма многообразны; среди заболевших больше мужчин в возрасте 30—40 лет. В 50% случаев болезнь Вегенера начинается с язвенно-некротического поражения слизистой оболочки носа, придаточных пазух, глотки, гортани с последующей генерализацией процесса и развитием висцеритов. У части больных заболевание ограничивается поражением верхних дыхательных путей. Из висцеральных поражений наиболее характерен легочный синдром с образованием единичных или множественных инфильтратов, имеющих наклонность к распаду. Изменение почек является вторым характерным симптомом болезни. Другие внутренние органы при гранулематозе Вегенера в процесс вовлекаются реже. Для заболевания характерны лихорадка, язвенно-геморрагический васкулит кожи, поражение суставов, полиневрит. Из лабораторных признаков следует отметить повышение СОЭ, лейкоцитоз, анемию, и в некоторых случаях эозинофилию.

Частота поражения почек при гранулематозе Вегенера (генерализованной форме) приближается к 100%. По сводной

статистике Е. П. Пироговой и В. С. Шапиро (1960), изменения в почках обнаружены у 74 из 76 обследованных.

Первые клинические признаки поражения почек появляются через 2—5 мес от начала заболевания. Характерным для гранулематоза Вегенера является мочево́й синдром в виде протеинурии и гематурии.

Так, из 22 наблюдаемых в клинике терапии и профзаболеваний I MMI им. И. М. Сеченова больных гранулематозом Вегенера (13 женщин и 9 мужчин в возрасте 15—59 лет) симптомы поражения почек имелись у 19. У 13 больных был изолированный мочево́й синдром: протеинурия до 3 г/сут, микрогематурия (до 40—80 эритроцитов) у всех больных, из них у 4 — эпизодическая макрогематурия.

Артериальная гипертония при гранулематозе Вегенера, встречается редко, что объясняется, по мнению Н. Е. Ярыгина и К. А. Горнак (1970), распространенными деструктивными изменениями сосудов и клубочков без развития диффузных склеротических изменений. Однако в последние годы в связи с изменением течения болезни и удлинением сроков жизни больных артериальная гипертония при гранулематозе Вегенера стала встречаться чаще, но, как правило, не отягощает течение почечного процесса.

Из наблюдавшихся нами больных стойкая артериальная гипертония была у 5; у двух она предшествовала основному заболеванию за 4—10 лет и рассматривалась как сопутствующая гипертоническая болезнь. У 3 больных повышение артериального давления возникло в разгар заболевания, сочеталось с изменениями в моче, а на фоне противовоспалительной терапии имело тенденцию к снижению. Изменения сосудов глазного дна были умеренными (ангиопатия).

НС наблюдался у одной нашей больной и проявлялся периферическими отеками, протеинурией до 7 г/сут, гиперхолестеринемией (11,44 ммоль/л), диспротеинемией.

Течение и прогноз

Прогноз при гранулематозе Вегенера в значительной степени зависит от поражения почек, хотя может определяться тяжестью других висцеритов, в первую очередь легких, и зависеть от распространенного некротического процесса верхних дыхательных путей. По обзору Е. П. Пироговой и В. С. Шапиро, 35 из 59 больных умерли от уремии. Большое значение для прогноза нефропатии имеет морфологический тип поражения почек. Так, по данным А. Fauci и S. Wolf (1973), изучавших биоптаты почек у 18 больных до и после лечения, худший прогноз — при некротизирующем ГН; в случаях очагового ГН и интерстициального нефрита удавалось добиваться длительной ремиссии. В редких случаях при гранулематозе Вегенера возможно развитие ОПН в результате тубулярного некроза или внутрисосудистой гиперкоагуляции. Быстрота развития почечной недостаточности при гранулематозе Вегенера не зависит от клинического варианта нефропатии.

В 2 наших наблюдениях, потребовавших применения гемодиализа, ХПН развивалась в первые месяцы болезни. Клинически у больных был изолированный мочево́й синдром. В случаях с сопутствующей артериальной гипертензией и у больных с НС функция почек оставалась сохранной в течение нескольких лет. У 2 больных умерших от генерализованного гранулематоза Вегенера с сохранной функцией почек на вскрытии выявлены продуктивный васкулит и гиалиноз гломерул.

Диагноз и дифференциальный диагноз

До недавнего времени гранулематоз Вегенера диагностировался лишь посмертно. Накопленный клинический опыт последнего десятилетия позволяет ставить правильный диагноз при жизни. Для этого заболевания типична триада: язвенно-некротическое поражение верхних дыхательных путей, поражение легких и почек. Часто болезнь начинается с общих симптомов: лихорадки, артрита, геморрагических высыпаний на коже. Большое значение в диагностически трудных случаях имеет биопсия слизистой оболочки носа или ротовой полости, где получают картину васкулита с гигантоклеточными гранулемами. У 15 наблюдавшихся нами больных диагноз гранулематоза Вегенера подтвержден при гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки. В некоторых случаях необходимо прибегать к биопсии легкого (при легочных формах болезни) или почки. Последнее особенно важно для определения морфологического типа нефропатии и коррекции проводимой терапии.

Лечение

До применения КС продолжительность жизни при гранулематозе Вегенера составляла около 5 мес, 82% больных умирали в течение первого года. При лечении КС продолжительность жизни увеличилась, согласно статистике D. Hollander и R. Manning (1967) до 12½ мес; из 26 пациентов 34% были живы в течение 5 лет. В 1954 г. появилось первое сообщение об успешном применении при этом заболевании цитостатиков [Faley S., Leonard H., 1954]. В последние годы лечение цитостатиками нашло широкое применение. Используются препараты алкилирующего ряда (лейкеран, циклофосфамид) и антиметаболиты пуринового и пиримидинового ряда (6-меркаптопурин, азатиоприн, имуран) в сочетании с КС. Прогноз заболевания на фоне лечения цитостатиками значительно улучшился.

У всех 10 пациентов, леченных циклофосфамидами, достигнута ремиссия в среднем 38 мес, у 6 — более 46 мес [Reza M., 1957]. Из 18 больных [Fauci H. et al., 1973], принимавших цитостатики, длительная ремиссия достигнута у 15, причем у 2 возросла КФ (с 9 до 34 мл/мин) и снизился остаточный азот (со 140 до 29 мг%).

По мнению большинства авторов, терапия цитостатиками должна быть длительной: от 1 года до 7 лет.

Мы проанализировали две группы больных гранулематозом Вегенера: 10 лечились только КС (первая группа), 7 проводилась сочетанная терапия цитостатиками и КС. Эффект от лечения цитостатиками мы оценивали не ранее, чем через год. Применялся азатиоприн в дозе 150—250 мг/сут и преднизолон 30—40 мг. В дальнейшем проводилось поддерживающее лечение: азатиоприн 50—100 мг/сут, преднизолон 15—20 мг/сут. Длительность лечения составляла от 12 до 48 мес непрерывно.

Продолжительность жизни больных, лечившихся только преднизолоном, составила от 5 до 48 мес (в среднем 22 мес), а леченных азатиоприном и преднизолоном от 24 до 66 мес (в среднем 47 мес), т. е. в 2 с лишним раза больше, чем в первой группе больных. В этой группе умерло 7 больных, во второй — 2; у 5 больных достигнута стойкая ремиссия с восстановлением трудоспособности (у 3 исчезли изменения в моче). Двум больным с ХПН проводится лечение программным гемодиализом.

При очень быстро текущем гранулематозе Вегенера с ОПН в результате тубулярного некроза или внутрисосудистой коагуляции возможно применение антилимфоцитарного глобулина, КС и гепарина с дальнейшим проведением гемодиализа и пересадкой почки [Kyellstrang C., Simmons R., 1974].

Глава 5

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА

Первое описание своеобразной болезни, характеризующейся одновременным тяжелым быстро прогрессирующим поражением почек и легких (легочно-почечный синдром) относится к 1919 г. и принадлежит W. Goodpasture. Особый интерес к ней возник в 60-х годах в связи с появившейся тогда возможностью иммунофлуоресцентного изучения характера поражения почек и, в частности, обнаружения антител к БМ клубочков почек. Оказалось, что в небольшой группе ГН, механизм возникновения которых связан с образованием антител к БМ клубочков почек, синдрому Гудпасчера принадлежит особое место: только при этом синдроме антитела к БМ почечных гломерул дают перекрестную реакцию с антигеном БМ легочных альвеол, и содружественное поражение почек и легких имеет, таким образом, единый патогенетический механизм.

Многочисленными экспериментами было показано родство антигенных свойств БМ клубочков почек и капилляров стромы легких. Так, Н. Chikamitsu (1940) удавалось введением антилегочной сыворотки вызывать у кроликов ГН, полностью идентичный возникающему при введении антипочечной сыворотки. Хотя не установлено, поражение какого из двух органов (почек или легких) развивается раньше, показано, например, что легочные кровотечения прекращаются после двусторонней нефрэктомии [Maddock R. et al., 1967; Siegel R., 1970] и, наоборот, повышение титра антител к гломерулярной БМ приводит к отторжению почечного трансплантата [Siegel R., 1970]. Эта патогенетическая особенность, как и линейный харак-

тер иммунных депозитов (прежде всего IgG), выявляемый при иммунофлюоресцентном методе исследования, считается патомоничным признаком синдрома Гудпасчера. Правда, в последнее время описывают и гранулярные депозиты, связанные с отложением IgM, обнаружение которых при этой болезни раньше считалось маловероятным [Poskitt T., 1970].

Синдром Гудпасчера — редкое заболевание, описываемое в виде отдельных наблюдений, в том числе и в отечественной литературе [Алмазов В. А. и др., 1972; Палеев Н. Р. и др., 1978; Пуркова Э. С., 1980]. Прогноз, как правило, тяжелый. Появившиеся возможности мощной иммунодепрессивной терапии и особенно достижения в трансплантации почек делает важной своевременную правильную диагностику.

Синдром Гудпасчера, называемый еще ГН с легочным кровотечением — совершенно самостоятельное заболевание, ограниченное от других болезней с подобной симптоматикой. Оно может начаться вслед за перенесенной инфекцией (первое наблюдение Goodpasture относится к 18-летнему юноше, заболевшему после перенесенной инфлюэнции), особенно вирусной, в частности гриппозной (например, в связи с вирусом А2), а также может быть спровоцировано действием органических растворителей, паров бензина, лаков, введением d-пенициллина [Asamer H. et al., 1975]. Однако этиология заболевания пока остается неясной. Возможно, различные этиологические факторы, в том числе и внешней среды, реализуются формированием антител к БМ клубочков почек у лиц, имеющих определенную генетическую предрасположенность к развитию обусловленного этим механизмом ГН. В частности, признаком такой наследственной предрасположенности может быть обнаружение антигенов HLA-DRW2 [Rees A. J. et al., 1978].

В отличие от этого с патологоанатомической и клинической точек зрения данная нозологическая форма теперь четко определена. Основные изменения выявляются в легких и почках в виде некротического альвеолита с кровоизлияниями, разрушением межальвеолярных перегородок, гемосидерозом и пролиферативного или некротизирующего нефрита [Heptinstall R., 1974]; признаков системного васкулита обычно не обнаруживается. Эти морфологические изменения определяют клиническую картину и прогноз, более тяжелый при некротизирующем варианте нефрита [Quellhorst E. et al., 1972].

Синдром Гудпасчера чаще развивается у молодых мужчин, хотя болезнь описана и у женщин, а также у лиц пожилого возраста. Болезнь обычно начинается с легочных симптомов: по статистике F. Vepeit и соавт. (1964) — у 70% больных, появляются кровохарканье (иногда профузное легочное кровотечение) с обнаружением сидерофагов в мокроте, кашель, одышка, рентгенологические признаки легочных инфильтратов. Симптомы поражения почек выявляются позже — обнаруживаются протеинурия, гематурия вплоть до макрогематурии, быстропро-

грессирующая почечная недостаточность, иногда с явлениями олигурии и даже анурии. Хотя суточная протеинурия может достигать 4—5 г, НС развивается редко; так же редко наблюдается и артериальная гипертензия, которая обычно возникает при выраженной азотемии.

Часто развивается тяжелая анемия железodefицитного генеза (прежде всего в связи с легочными геморрагиями), что доказано исследованиями с ^{59}Fe [Siegel R., 1970]. Могут наблюдаться лихорадка (резорбтивная), артралгии, другие общие проявления (слабость, похудание). Иногда присоединяется вторичная инфекция.

Говоря о клинической картине синдрома Гудпасчера, следует отметить возможность и менее типичных вариантов болезни — выраженные признаки могут долго отсутствовать, у части больных не наблюдается кровохарканья, гематурии, явных рентгенологических признаков легочной инфильтрации. В этих случаях диагноз, конечно, особенно труден.

Можно выделить два варианта течения синдрома Гудпасчера. Более типичным является быстропрогрессирующее развитие болезни с необратимой почечной недостаточностью или фатальным легочным кровотечением, которое ряд авторов [Secliger R. et al., 1973; Asamer H. et al., 1975] считают даже более частой причиной смерти, чем уремия. Возможно и медленное течение болезни, иногда с возникновением спонтанных ремиссий. Однако, как правило, появление признаков поражения почек резко ускоряет процесс.

При дифференциальной диагностике о синдроме Гудпасчера следует думать во всех случаях легочных кровотечений, причину которых (бронхоэктазы, рак бронха и др.), установить не удалось, даже если еще нет симптомов поражения почек. С другой стороны, этот синдром не следует смешивать с легочными кровотечениями при уремии, обусловленной ГН Брайта, особенно в сочетании с гипертоническим синдромом, когда, помимо «уремического легкого» с геморрагическим диатезом и уремической пневмонией, может развиваться левожелудочковая недостаточность. Синдром Гудпасчера может напоминать идиопатический гемосидероз легких, встречающийся, однако, чаще у детей. Наконец, следует помнить о быстропрогрессирующих нефритах, сочетающихся с легочной симптоматикой (включая и геморрагические проявления), имитирующих синдром Гудпасчера, что иногда наблюдается при СКВ, болезни Шенлейна — Геноха, узелковом периартериите, гранулематозе Вегенера. В этих случаях дифференциальный диагноз особенно сложен и его проведение возможно по существу только на основании комплексного обследования больного. Детальная оценка клинической картины, в том числе отсутствие признаков системного васкулита, а также изучение биоптата почки с обнаружением при иммунофлюоресценции линейных депозитов IgG, выявление антител к БМ клубочка позволяют с уверенностью ди-

агностировать синдром Гудпасчера. Таким образом, для этого синдрома следует считать характерным наличие быстро прогрессирующего нефрита в сочетании с легочными геморрагиями при обязательном обнаружении антигломерулярных антител.

Лечение при синдроме Гудпасчера представляет трудную проблему. Иногда удается добиться эффекта назначением высоких доз преднизолона; возможно его сочетание с цитостатиками (циклофосфамид). Роль антикоагулянтов в лечении болезни неясна. В последнее время производится двусторонняя нефрэктомия с дальнейшим лечением гемодиализом или трансплантацией почки. Важным условием нормального функционирования трансплантата является отсутствие антител к БМ клубочка [Siegel R., 1970]. В связи с этим представляют интерес сообщения о применении при синдроме Гудпасчера плазмафеза [Lockwood C. et al., 1975].

Глава 6

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Системная склеродермия (системный прогрессирующий склероз) относится к группе системных заболеваний соединительной ткани и характеризуется прогрессирующим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердце, легкие, пищеварительный тракт, почки) и сосудов, в основе которого лежит патология соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и своеобразного прогрессирующего эндартериолита.

Частота поражения почек при системной склеродермии, по различным статистикам, колеблется от 5 до 45% [Tuffaneli D., Winkelman R., 1967; Medsger T., Masi A., 1973; Cannon P. et al., 1974], очевидно, в связи с различием в составе обследуемых больных и использованием разных критериев. Нами [Гусева Н. Г., 1975] поражение почек было выявлено у 74 из 200 больных, т. е. в 37%. Появление признаков почечной патологии в клинической картине болезни прогностически неблагоприятно.

По нашим наблюдениям летальность в группе больных с поражением почек (74 человека) составила 40%, а в группе без такового (126 человек) — лишь 7%. По данным Р. Каннон и соавт. (1974), различие в летальности среди больных аналогичных групп еще более выражено: 60 и 100% соответственно. Тяжелое поражение почек с прогрессирующей почечной недостаточностью является основной причиной смерти больных системной склеродермией, особенно при остром и подостром течении заболевания [Тареев Е. М., 1965; Гусева Н. Г., 1975; Rodnan G., 1963].

Наиболее тяжелым и характерным для системной склеродермии является поражение по типу истинной склеродермической почки с бурным развитием ОПН вследствие множественных кортикальных некрозов. Предпринятые в последние годы попытки регулярного гемодиализа и трансплантации почек несколько изменили прогноз этой ранее неизбежно фатальной патологии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Ведущим морфологическим признаком поражения почек при системной склеродермии является сосудистая патология, особенно резко выраженная при истинной склеродермической почке. Макроскопически почки имеют нормальную величину или несколько уменьшены, бледны, поверхность гладкая или мелкозернистая, с красно-желтым крапом, иногда с мелкими петехиями и очаговыми ишемическими некрозами. При гистологическом исследовании обнаруживают характерные сосудистые изменения двух типов: 1) утолщение интимы по типу мукоидного набухания (с накоплением кислых мукополисахаридов) в проксимальной части интерлобулярных артерий, что ведет к резкому сужению их просвета; 2) фибриноидный некроз интимы и меди дистальной части этих артерий и прегломерулярных (афферентных) артерий с последующим развитием кортикальных некрозов. Нередко встречается тромбоз пораженных сосудов.

Более доброкачественные варианты склеродермической нефропатии также характеризуются сосудистой патологией, которая выражается в концентрической гиперплазии интимы, очаговых фибриноидных изменениях, склерозе и гиалинозе средних и малых артерий с сужением их просвета. В некоторых случаях наблюдается периартериальная инфильтрация, напоминающая поражение сосудов при узелковом периартериите.

Большие сосуды, дугообразные и интерлобарные артерии, как правило, интактны, но при селективной ангиографии выявляется сужение почечных артерий с явлениями вазоконстрикции у больных с умеренными признаками поражения почек и резко выраженная патология, указывающая на наличие некроза, у всех больных с истинной склеродермической почкой [Rodnan G. et al., 1965; Oliver J., Cannon P., 1977]. Коррозионный метод исследования [Ugai L., 1961] подтверждает преимущественное поражение интерлобулярных артерий и прегломерулярных артериол.

Поражение клубочков, в значительной степени обусловленное сосудистой патологией, характеризуется некрозом, фибриноидными изменениями, склерозом и гиалинозом с преобладанием того или иного компонента в зависимости от остроты процесса. Гломерулярная патология наиболее выражена в случаях истинной склеродермической почки, когда при гистологическом исследовании выявляется гибель более половины клубочков, а

при наливке [Ugai L., 1961] — почти тотальное выключение их из циркуляции в связи с обструкцией или резким сужением афферентных артериол. Помимо этих изменений, нередко наблюдаются мезангиальная пролиферация, спаяние петель клубочка с их облитерацией, гиалиновые тромбы, интерпозиция мезангия с расщеплением и утолщением БМ капилляров клубочков. W. D'Agelo и соавт. (1969) обнаружили на вскрытии утолщение БМ или симптом «проволочной петли» у 18 из 57 больных склеродермией (32%), что позволило включить эти изменения в число трех наиболее специфических наряду с гиперплазией междольковых артерий и фибриноидным некрозом афферентных артериол. Иногда отмечается гиперплазия клеток ЮГА, или их некроз [Stone R. et al., 1974].

В канальцах выявляются неспецифические изменения: набухание, атрофия, дистрофия эпителия, что, возможно, является отражением сосудистых нарушений. Интерстиций отечен, иногда с очагами ишемии и фиброза.

Иммуногистохимические исследования довольно противоречивы: есть данные об обнаружении иммуноглобулинов, в основном IgM и компонента (C₃) в сосудах почек вне прямой связи с гипертензией и признаками почечной недостаточности [McGIVEN A. et al., 1971; Gerber M., 1975; Kovalchik U. et al., 1978]. Морфологические признаки поражения почек нередко выявляются и при отсутствии клинических проявлений патологии.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Функциональные исследования указывают на большую частоту вовлечения почек в патологический процесс, выявляя нарушения почечного кровотока у 65—80% обследуемых и уменьшая тем самым кажущийся диссонанс между частотой морфологических и относительной редкостью клинических признаков поражения почек. Как правило, обнаруживается уменьшение почечного кровотока, более выраженное при наличии клинической симптоматики, особенно при недостаточности почек, реже — снижение скорости клубочковой фильтрации; одновременное снижение этих показателей отмечается чаще у больных с изменениями в моче. При детальном изучении внутривидового кровотока P. Cannon и соавт. (1974) выявили резкое снижение кортикального кровотока у больных склеродермией с поражением почек.

Снижение почечного кровотока может быть связано как с уменьшением проходимости артериального русла за счет сужения (функционального и органического) просвета междольковых артерий и артериол нефрона, так и с повреждением канальцевого аппарата; возможен и шунтирующий эффект разрастающейся соединительной ткани в строме почки. Снижение клубочковой фильтрации, по-видимому, обусловлено поражением прегломерулярных сосудов и собственно гломерулярных

структур. Уменьшение почечного кровотока при нормальной клубочковой фильтрации и отсутствии изменений мочевого осадка может рассматриваться как ранний, диагностически важный симптом поражения, указывающий на повреждение канальцевого аппарата почки, более чувствительного к ишемии.

ПАТОГЕНЕЗ

Природа поражения почек при системной склеродермии остается недостаточно выясненной. Очевидно, важными начальными моментами развития патологического процесса и поражения сосудов почки, в частности, являются пролиферация и гиперпродукция коллагена фибробластами и, возможно, гладкомышечными клетками интимы, что косвенно аргументируется изучением фибробластов кожи в культуре ткани, электронно-микроскопически и т. д. [Le Roy E., 1978]. Иммунологические нарушения играют, очевидно, определенную роль, особенно в случаях поражения по типу ГН, однако не являются ведущими в патогенезе склеродермической почки. Аналогичная сосудистая патология — гиперплазия интимы, фибриноидный некроз и др. — наблюдается также в других органах и тканях (легкие, сердце, пищевод, кишечник, кожа и т. д.) больных системной склеродермией, а преимущественный характер поражения зависит от остроты течения и активности заболевания.

Следует также иметь в виду возможное участие спастического феномена, а именно вазоконстрикции эфферентных артериол, в развитии сосудистых нарушений, что выявляется при ангиографии почек и подтверждается существенным снижением кортикального кровотока при использовании холодого теста (индуцированный синдром Рейно). Медиаторы функционального ангиоспазма при системной склеродермии не изучены, обсуждается роль системы ренин — ангиотензин, симпатической, калликреин-кининовой систем и ренальных простагландинов [Oliver J., Cannon P., 1977]. Можно предполагать, что ангиоспазм структурно измененных сосудов ведет к резкому сужению просвета и снижению внутрисосудистого давления, обусловливающим стаз, ишемию и очаговые кортикальные некрозы почек.

Нарушения почечной циркуляции, по-видимому, вызывают развитие гипертонического синдрома у больных с истинной склеродермической почкой. Это подтверждается высоким уровнем ренина, обнаруженным у больных склеродермией со «злокачественной» гипертонией, снижением артериального давления под влиянием пропранолола, нормализацией давления после нефрэктомии [Richardson J., 1973; Cannon P. et al., 1974; Stone R. et al., 1974].

Можно считать доказанным, что поражение почек при склеродермии не является следствием повышения артериального давления: аналогичная гистологическая картина выявляется у

больных и с нормальным артериальным давлением [Гусева Н. Г., Грицман Н. Н., 1961; Rodnan G. et al., 1957; Cannon P. et al., 1974, и др.].

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ

Наиболее грозным и до последнего времени, как правило, с летальным исходом считалось поражение почек по типу истинной склеродермической почки, характеризующееся бурным развитием ОПН и артериальной гипертонии с ретино- и энцефалопатией. Выявляется чаще на 1—2-м году заболевания, при остром течении склеродермии с характерными для такого варианта быстро прогрессирующими склеродермическими изменениями и тяжелой сосудистой патологией с ишемией и некрозами. Первыми клиническими симптомами обычно являются умеренная протеинурия и небольшие изменения в осадке мочи. В последующие 1—2 нед, а иногда на протяжении нескольких дней протеинурия отчетливо нарастает, присоединяются признаки нарушения функции почек и примерно у $\frac{2}{3}$ больных — выраженный и стойкий гипертонический синдром (злокачественная гипертония). Дальнейшая эволюция нефропатии очень быстрая, развивается олигурия, затем анурия, прогрессирует азотемия и нередко уже через 2—3 нед больные умирают при явлениях острой почечной и сердечной недостаточности. КС неэффективны и даже противопоказаны. Современная терапия с применением мощных гипотензивных средств, гемодиализа и нефрэктомии дает обнадеживающие результаты.

Мы наблюдали развитие истинной склеродермической почки у 6 больных; из них только у 2 ранее отмечались признаки поражения почек. У 4 больных развитие почечной недостаточности сопровождалось резким повышением артериального давления, у 1 больной гипертонии не было, и еще у одной отмечалось даже падение ранее высокого давления, очевидно, в связи с сопутствующим панкреонекрозом.

Больная П., 58 лет, с быстро прогрессирующей системной склеродермией острого течения, выраженным поражением кожи, суставов, легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, длительной лихорадкой и повышенной СОЭ. Через год от начала заболевания в моче обнаружены следы белка, единичные измененные эритроциты; относительная плотность мочи оставалась достаточно высокой. Через 2 нед после выявления протеинурии резко снизился диурез, начала нарастать азотемия. В течение последующих 10 дней протеинурия возросла до 1,65%, в моче появились восковидные и зернистые цилиндры, АД повысилось до 175/90 мм рт. ст., ухудшилось зрение, затем развилась анурия, RN 120,6 ммоль/л. Больная умерла на 12-й день после развития олигурии (через месяц после появления первых признаков поражения почек).

На вскрытии подтвержден диагноз системной склеродермии с множественными висцеральными поражениями. В почках обнаружены множественные очаговые некрозы коркового слоя почек, имеющие вид ишемических инфарктов, в сосудах среднего калибра (междольковые артерии) резкое утолщение (мукоидный отек) интимы с концентрическим сужением просвета, а иногда и полным закрытием его, в просвете некоторых сосудов тромбы. Сосуды мелкого калибра (приводящие артериолы клубочков и отдельные капиллярные пет-

ли) в состоянии фибриноидного набухания и некроза. Отмечены также значительное увеличение интерстициальной ткани (склероз стромы), атрофия и жировая дистрофия отдельных групп извитых канальцев.

Поражение почек при системной склеродермии может протекать так же, как хронический ГН (10 больных в наших наблюдениях), чаще при подостром течении заболевания. Почечный процесс протекает, как правило, длительно, годами, клиническая картина характеризуется протеинурией, цилиндрурией, обычно нерезко выраженной гематурией и лейкоцитурией, отечным и гипертоническим синдромами. У части больных наблюдается упорная и значительная артериальная гипертония с патологией глазного дна и церебральными нарушениями.

При морфологическом исследовании выявляется картина диффузного пролиферативного ГН; тяжелые сосудистые изменения, свойственные истинной склеродермической почке, как правило, не обнаруживаются.

В ряде случаев ГН может быть одним из ранних признаков системной склеродермии. Возможна положительная динамика почечного процесса при активном ГН под воздействием КС, что подчеркивает различия между этим видом склеродермической нефропатии и истинной склеродермической почкой.

У больных системной склеродермией НС крайне редок: в литературе имеются описания лишь единичных случаев. Мы располагаем 4 наблюдениями: в двух из них выявлен вторичный периретикулярный амилоидоз, ранее при склеродермии не описанный. Следует отметить возможность развития классической картины НС при лечении d-пеницилламином, что диктует необходимость отмены препарата [Иванова М. М. и др., 1977; Jaffe I. et al., 1968].

Чаще поражение почек проявляется лишь незначительным мочевым синдромом, проходящей протеинурией, что мы наблюдали у 58 из 200 наших больных. У части из них проводилось функциональное исследование почек с использованием изотопных методов, которое, как правило, выявило те или иные изменения, главным образом в виде снижения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. По данным D. Tuffanelli и R. Winkelmann (1961), небольшая протеинурия имела у 109 из 727 больных склеродермией (преимущественно с акросклерозом), M. Sackner (1966) отметил ее у 35 из 61 больного. Наконец, у части больных выявляются функциональные нарушения или морфологические признаки поражения почек на вскрытии.

Наблюдение показало, что, за исключением случаев, когда за короткий срок почечная микросимптоматика переходит в картину истинной склеродермической почки или диффузного нефрита, описанных выше, минимальное поражение почек может наблюдаться годами без каких-либо признаков прогрессирования процесса. Почечная недостаточность обычно не развивается, больные этой группы умирают от других причин, поэтому можно говорить о существовании относительно доброкаче-

ственного и прогностически благоприятного варианта склеродермической нефропатии. При этом, однако, морфологическое исследование (биопсия, вскрытие), как правило, выявляет изменения, соответствующие картине мембранозного ГН с наличием сосудистых и стромальных изменений или междуточного и периваскулярного нефросклероза.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение истинной склеродермической почки направлено на борьбу с ОПН и гипертонической энцефалопатией (гепарин, коррекция водно-солевого обмена, осмотические диуретики, большие дозы лазикса, гипотензивные средства), КС противопоказаны. Случаи эффективности лекарственной терапии единичны.

Гиперренинемическая гипертония, обычно свойственная истинной склеродермической почке, резистентна к большинству применяемых гипотензивных средств. Эффект может быть достигнут в случае применения новых мощных гипотензивных препаратов, таких, как миноксидил, diaзоксид; может дать эффект и пропранолол, противопоказанный при сердечной недостаточности. W. D'Agnele и соавт. (1979) сообщили о купировании гипертонического криза при истинной склеродермической почке у 2 больных с гиперрениемией введением каптоприла — ангиотензин-конвертирующего энзима: артериальное давление снизилось со 195/110 до 125/55 мм рт. ст. у одного больного и со 165/120 до 145/95 мм рт. ст. — у другого, уменьшились и периферические сосудистые поражения. По мнению авторов, каптоприл не только препятствует образованию ангиотензина II, но и приводит к накоплению в тканях вазодилататора брадикинина.

Гемодиализ дает чаще временный эффект. M. Lam и соавт. (1978) сообщили о больной, у которой благодаря гипотензивной терапии (включающая нитропруссид натрия) на фоне гемодиализа настолько улучшилась функция почек, что гемодиализ смог быть прекращен. Более обнадеживающие результаты получены после проведения двусторонней нефрэктомии, однако опыт применения этой экстремальной терапии при системной склеродермии ограничен [Richardson J., 1973; Cannon P. et al., 1974; Shapiro C. et al., 1977].

Нефрэктомия значительно повышает эффективность гемодиализа. Так, по данным D. Barker и M. Farr (1976), из 9 больных со склеродермической почкой, которым проводился гемодиализ, 4 была сделана и нефрэктомия. Все 5 больных, которым эта операция не производилась умерли, в то время как 3 из 4 больных после нефрэктомии жили дольше 15 мес.

Выполнено и несколько трансплантаций без рецидива поражения в пересаженной почке [Richardson J., 1973; Cannon P. et al., 1974; Le Roy E., Fleischmann P., 1978].

N. Simon и соавт. (1979) на основании собственного наблюдения и обзора 40 больных с истинной склеродермической почкой, леченных диализом, рекомендуют активное применение мощных гипотензивных средств и гемодиализа в течение многих месяцев, так как у ряда больных отмечалось восстановление почечных функций после длительного проведения такой комплексной терапии.

Рефрактерная гипертония и необратимая почечная недостаточность при отсутствии тяжелого поражения других органов могут рассматриваться как показания к двусторонней нефрэктомии и трансплантации почек.

При остром и подостром течении, когда обычно поражаются и почки, показано лечение d-пеницилламином, КС, иммунодепрессантами, аминохинолиновыми препаратами и др. При активном ГН следует назначать преднизолон в дозе 30—40 мг/сут, азатиоприн по 100—150 мг. При повышенном артериальном давлении показаны гипотензивные препараты.

При умеренном поражении почек и проведении симптоматической терапии, следует учитывать необходимость поддержания перфузионного давления, избегать средств, снижающих почечный кровоток, и широко использовать вазодилататоры.

Профилактика склеродермической нефропатии заключается в раннем распознавании заболевания и своевременном, дифференцированном и активном лечении больных системной склеродермией.

Глава 7

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха, анафилактоидная пурпура) — системное заболевание, при котором поражаются кожа, суставы, желудочко-кишечный тракт, почки, значительно реже — другие органы. Заболевают чаще дети (в возрасте 4—10 лет), значительно реже — взрослые. Болезнь обычно развивается внезапно, на фоне полного здоровья, в 30—80% случаев после респираторной инфекции, в единичных случаях — после реакции лекарственной или пищевой непереносимости, а впоследствии может принимать волнообразное, рецидивирующее течение. Стрептококковая инфекция как этиологический фактор существенного значения не имеет, хотя раньше обсуждалась ее возможная роль.

Поражение кожи характеризуется симметричными геморрагическими высыпаниями, петехиями, экхимозами диаметром 1—5 мм на нижних конечностях, локтях и ягодицах; реже высыпания наблюдаются на лице или распространены по всему телу. Поражение суставов носит летучий характер, деформа-

ции не развиваются, поражаются преимущественно крупные суставы (боли, припухлость, периартикулярный отек). Абдоминальный синдром проявляется схваткообразными болями в области пупка и в эпигастрии, отмечаются рвота, жидкий стул с примесью крови, мелена.

Частота поражения почек при геморрагическом васкулите колеблется, по данным разных авторов, от 13 до 66% (в большинстве исследований приводится цифра 30—50%), частота нефропатии повышается с возрастом. Поражение почек развивается чаще у больных, у которых выражен абдоминальный синдром, тяжесть поражения почек не коррелирует с интенсивностью внепочечных симптомов.

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

В основе заболевания лежит поражение мелких сосудов — капилляров и артериол, с развитием васкулитов. В ранних стадиях отмечаются пролиферация эндотелия, фибриноидный некроз стенок сосудов, переваскулярная лимфоидная инфильтрация, в более поздних — склероз сосудов, сужение просвета вплоть до полной облитерации.

Изменения в почках на биопсийном материале с использованием иммуногистохимии и электронной микроскопии изучены детально в последние годы [Meadow S. et al., 1972; Levy M. et al., 1976; Sinniah R. et al., 1978]. Характерна пролиферация, часто очаговая, клубочковых клеток, в основном мезангиальных, увеличение мезангиального матрикса, типичны эпителиальные полулуния. Выделяют два основных типа клубочковых поражений: очаговый сегментарный ГН и диффузный пролиферативный ГН. Изменения сосудов почек относительно редки. Иногда встречаются утолщение интимы, воспалительные изменения и фибриноидный некроз, в части случаев сочетающийся с тромбозом пораженных сосудов.

При иммуногистохимическом исследовании наиболее постоянно находят интенсивные отложения IgA, а также C₃ и фибрина, реже — умеренные отложения IgG. При очаговом сегментарном ГН депозиты располагаются в основном в мезангии, а при диффузном пролиферативном — и вдоль БМ.

При электронной микроскопии выявляются пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, мезангиальные и субэпителиальные депозиты (в некоторых случаях — небольшие субэпителиальные депозиты).

Преимущественное поражение мезангиальных клеток, выявляемое на всех уровнях исследования, позволило R. Sinniah и соавт. определить нефрит при геморрагическом васкулите как «хроническую болезнь мезангиума».

В патогенетическом плане нефрит при геморрагическом васкулите рассматривается как результат отложения иммунных комплексов, содержащих IgA. В сыворотке больных количест-

во IgA повышено: отложения их находят и в коже. Вероятно, IgA в составе иммунных комплексов вызывает активацию компонента альтернативным путем (о возможной роли такого пути говорит как обнаружение C_3 в клубочках в отсутствие C_{1q} и C_4 , наличие там пропердина, так и отдельные описания сочетания нефрита при геморрагическом васкулите с дефицитом C_2 -фракции компонента).

В литературе обсуждается вопрос о взаимоотношениях нефрита при геморрагическом васкулите и мезангиальной IgA-нефропатии (болезнь Берже), протекающей с такой же клинико-иммунологической картиной; существует мнение, что IgA-нефропатия представляет собой моносимптомный вариант геморрагического васкулита [Weiss J. et al., 1978].

Ввиду того что фибрин в клубочках при геморрагическом васкулите обнаруживается почти так же часто, как IgA, и чаще, чем при других типах нефрита, обсуждается и роль внутрисосудистой коагуляции.

КЛИНИКА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Поражение почек обычно развивается в течение первого месяца болезни на фоне развернутой клинической картины геморрагического васкулита; реже нефропатия присоединяется во время одного из рецидивов или даже после исчезновения всех других симптомов геморрагического васкулита при кажущемся выздоровлении.

Главным клиническим признаком поражения почек при геморрагическом васкулите является гематурия: микро- или макрогематурия, от незначительной до выраженной, почти всегда в сочетании с умеренной протеинурией.

P. Royer и соавт. (1963) наблюдали гематурию у всех больных геморрагическим васкулитом с поражением почек, у 40% — макрогематурию; постоянная гематурия отмечена у 81 из 94 больных [M. Levy et al., 1976].

По наблюдениям нашей клиники, из 83 больных геморрагическим васкулитом с поражением почек, подробно изученных В. И. Ленчик (1968), гематурия отмечена у 79 (у 20 — макрогематурия). Протеинурия чаще не превышает 1 г/сут, но может быть и значительно более высокой. Среди 100 больных детей, находившихся под наблюдением M. Levy и соавт., протеинурия была выявлена у 96: у 21 она не превышала 1 г/сут, у 27 была в пределах 1—3 г/сут; у 48 больных обнаружена выраженная протеинурия с развитием НС, часто преходящего. В 10—15% случаев отмечаются гипертония, почечная недостаточность (чаще при хроническом течении).

Поражение почек может иметь острое циклическое течение (чаще у детей) с преходящей гематурией и протеинурией, с полным исчезновением мочевых признаков по мере улучшения общей симптоматики болезни. В части случаев нефропатия принимает хроническое течение, нередко волнообразное, рецидивирующее, с рецидивами, возникающими на высоте обострений других проявлений геморрагического васкулита. Среди 83 больных, находившихся под наблюдением в нашей клинике, у

45 было хроническое поражение почек. По данным М. Levy и соавт. (1976), из 100 детей, больных геморрагическим васкулитом с нефритом, выздоровело лишь 29.

Течение хронического нефрита при геморрагическом васкулите обычно относительно доброкачественное, но может быть и более тяжелым — с НС, гипертензией и почечной недостаточностью; иногда наблюдается бурно прогрессирующее течение по типу подострого ГН. Среди 45 больных хроническим геморрагическим васкулитом с нефритом, находившихся под наблюдением в нашей клинике, НС отмечался у 12, бурно прогрессирующее течение — у 4.

Данные о прогнозе нефрита при геморрагическом васкулите достаточно противоречивы, что обусловлено, очевидно, как различием критериев диагностики, так и разным сроком наблюдения больных.

По наблюдениям S. Meadow и соавт. (1972), из 75 детей трое (4%) умерли в короткие сроки от начала болезни, у 8 (9%) развилась ХПН. По данным М. Levy и соавт. (1976), среди 100 больных терминальная почечная недостаточность развилась у 20. По сводной литературной статистике, приводимой этими авторами, прогноз значительно лучше: развитие почечной недостаточности отмечено лишь у 5 из 350 детей. В наблюдениях R. Sinniash и соавт. (1978) из 24 больных геморрагическим васкулитом с нефритом (12 детей и 12 взрослых) только 5 полностью выздоровели, у 3 (2 детей и 1 взрослый) развилась терминальная почечная недостаточность. В наблюдениях нашей клиники почечная недостаточность явилась причиной смерти 14 из 83 больных (16%).

По данным М. Levy и соавт. (1976), имеется корреляция между первыми признаками поражения почек и прогнозом, который значительно лучше, если поражение почек началось с изолированной гематурии, хуже — при раннем НС.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз нефрита при геморрагическом васкулите ставится на основании сочетания поражения почек с характерной триадой признаков — пурпурой, суставным синдромом и абдоминальным синдромом. При стертой экстраренальной картине заболевание следует дифференцировать от острого постстрептококкового нефрита, хронического нефрита, особенно IgA-нефрита, болезни Берже, при атипичных экстраренальных признаках — от поражения почек при других системных заболеваниях — СКВ, узелковом периартериите, хроническом активном гепатите, криоглобулинемии, сывороточной болезни.

С гематурическим IgA-нефритом сближает характер основного синдрома — гематурии, нередкое развитие обоих заболеваний после инфекции дыхательных путей, обнаружение IgA в клубочках почек; возможно, обе эти формы имеют тесную патогенетическую связь.

СКВ чаще поражает женщин, протекает более тяжело с характерными иммунологическими сдвигами, нередко с множественной висцеральной патологией. У взрослых геморрагический васкулит с нефритом наблюдается значительно реже, чем волчаночный нефрит. Так, по данным R. Coupanan и J. Cameron (1977), за 15 лет в Лондонском «Guy's Hospital» среди взрослого контингента было 56 больных волчаночным нефритом и только 5 — геморрагическим васкулитом с нефритом (нам кажется возможным в этих наблюдениях недостаточное выявление последнего за счет гипердиагностики узелкового периартериита). Симметричные геморрагические высыпания, так же как абдоминалгии, для СКВ нехарактерны; поражение кожи характеризуется эритематозными высыпаниями, нередко с «бабочкой» на лице; в отличие от геморрагического васкулита поражаются мелкие суставы. Волчаночный нефрит чаще протекает с НС, гипертонией, значительно реже — с преобладающей гематурией, тем более с макрогематурией. Биопсия почки при СКВ может выявить специфические гистологические признаки, при иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживаются преимущественно IgG и C₃.

При узелковом периартериите поражаются артерии более крупного калибра. Болезнь проявляется абдоминальным, почечным реже кожным и суставным синдромами, протекает значительно тяжелее, чем геморрагический васкулит. Характерны истощение, полиневриты, поражение коронарных сосудов. Нефропатия в отличие от геморрагического васкулита почти всегда сопровождается гипертонией, в то время как НС крайне редок. Узелковый периартериит встречается несколько реже, чем геморрагический васкулит с нефритом. Именно поэтому нам кажется возможной гипердиагностика узелкового периартериита в наблюдениях R. Coupanan и J. Cameron, наблюдавших за один период 24 больных этим заболеванием и всего 5 — геморрагическим васкулитом с нефритом. Это подчеркивает и трудности дифференциальной диагностики между этими двумя вариантами системных васкулитов.

Симметричные геморрагические высыпания, такие же, как при геморрагическом васкулите, могут наблюдаться при хроническом активном гепатите, сопровождающемся у части больных суставным синдромом и поражением почек. Для дифференциальной диагностики необходимы исследование ферментов печени, биопсия ее и др. Поражение почек в сочетании с кожными высыпаниями и суставным синдромом может наблюдаться при криоглобулинемии и сывороточной болезни.

В некоторых случаях могут возникнуть трудности при разграничении абдоминально-почечной формы геморрагического васкулита и периодической болезни. При этой болезни кожные высыпания и суставной синдром наблюдаются редко, поражение почек всегда является следствием амилоидоза, не наблюдающегося при геморрагическом васкулите.

ЛЕЧЕНИЕ

Поражение почек при геморрагическом васкулите поддается лечению хуже, чем нефриты при других системных заболеваниях (например, волчаночный нефрит), и труднее, чем другие симптомы геморрагического васкулита. При выраженном кожном синдроме сохраняют свое значение антигистаминные препараты, салицилаты, производные пиразолона. Определенную роль играет борьба с очагами инфекции, антибиотикотерапия. При волнообразном течении приобретает особое значение профилактика рецидивов, в основном в плане ликвидации аллергизирующих воздействий.

Стероидная терапия оказывает благоприятное действие в основном на кожно-суставной и абдоминальный синдромы, не влияя на почечный процесс. Стероиды неэффективны и при развитии НС. В некоторых случаях стероидная терапия даже ухудшила течение нефрита, усиливая гематурию, повышая артериальное давление и т. д.

Несколько лучшие результаты дает лечение цитостатиками. Ввиду частого обнаружения фибрина в клубочках оправданы попытки антикоагулянтной терапии (в сочетании с иммунодепрессантами). В некоторых случаях эффективно длительное применение препаратов 4-аминохиолинового ряда.

При развитии терминальной почечной недостаточности показано проведение гемодиализа или трансплантации почек. По статистическому отчету ЕДТА (1975), среди 25 302 больных, которым проводился диализ или трансплантация, у 41 (0,16%) был геморрагический васкулит с нефритом. В наших наблюдениях длительный гемодиализ (более 1 года) проводился больному тяжелым геморрагическим васкулитом с нефритом, НС и гипертонией.

В литературе описано 12 больных нефритом при геморрагическом васкулите, которым была произведена трансплантация почки (по сводным данным J. Weiss и соавт.) со следующими результатами: хорошая функция трансплантата — у 7, отторжение — у 1; у 4 больных в трансплантированной почке развился рецидив нефрита с мезангиальными депозитами IgA, не отличающийся от IgA-нефропатии, у одного из этих больных — с рецидивом внепочечных проявлений геморрагического васкулита.

Глава 8

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Поражение почек является одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений ревматоидного артрита. Различные симптомы поражения почек у таких больных отмечаются примерно

в 30% случаев, а клинически и лабораторно выраженные признаки нефропатии — примерно в 10%.

Поражение почек с прогрессирующей почечной недостаточностью и уремией занимает одно из первых мест среди причин смерти больных ревматоидным артритом. Изучение причин смерти, проведенное К. Коота и соавт. (1977) в течение 5 лет среди 1000 больных ревматоидным артритом старше 40 лет в сравнении со смертностью в адекватной по числу, полу и возрасту общей популяции населения показало, что почечная недостаточность является второй по частоте после сердечно-сосудистых катастроф причиной смертности и существенно превышает этот показатель в общей популяции (за 5 лет от почечной недостаточности умерло 33 больных ревматоидным артритом и лишь 1 больной от общей популяции).

Исследования, особенно последних двух десятилетий, позволили значительно уточнить и систематизировать представления о поражении почек при ревматоидном артрите. В настоящее время складывается впечатление о более однообразном проявлении собственно ревматоидной нефропатии, что, возможно, в определенной мере объясняется лекарственным патоморфозом заболевания, в том числе широким и ранним применением КС и иммунодепрессантов. Наряду с этим в последнее время обращается внимание на разнообразие лекарственных воздействий на почки при лечении ревматоидного артрита, подчеркивается существенная роль лекарственных нефропатий в общей структуре поражения почек при данном заболевании. Рассмотрение с этих позиций более ранних работ, посвященных ревматоидной нефропатии, заставляет в ряде случаев более сдержанно относиться к трактовке авторами взаимосвязей между выявившимися в почках изменениями и ревматоидным артритом.

Накопленный опыт позволяет более четко подразделить поражения почек на непосредственно связанные с ревматоидным артритом и обусловленные проводимым лечением. Среди первых наиболее характерным является амилоидоз почек, нередко приводящий к почечной недостаточности — одной из наиболее частых причин смерти больных ревматоидным артритом. Гораздо реже выявляется хронический ГН, соответственно реже приводящий к смерти от почечной недостаточности (нефритически сморщенной почки). Крайне редкими вариантами поражения почек, описываемыми ранее и практически не встречающимися в литературе последнего времени, являются гранулематозные изменения и ревматоидный васкулит почек. Среди вторых наиболее важное значение имеют хронический интерстициальный нефрит и сосочковые некрозы, протекающие нередко с развитием почечной недостаточности и обуславливающие «почечную смерть» больных ревматоидным артритом и ГН (как правило, мембранозный), хорошо поддающийся в большинстве случаев терапии КС и редко приводящий к почечной недоста-

точности. Возможны лекарственные осложнения в виде вторичных инфекционных поражений почек — бактериального пиелонефрита или апостематозного нефрита. Редко наблюдаются ОПН как следствие лекарственного тубулярного некроза и лекарственный васкулит почек.

Отмечаются также клинически и морфологически незначительно выраженные поражения почек со скудным мочевым синдромом, мало влияющие на течение и исход ревматоидного артрита и частично обусловленные сопутствующей патологией. Таковы случаи так называемых реактивных изменений почек, преходящей протеинурии типа токсической, сопутствующий возрастной артериосклероз почек.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК, СВЯЗАННЫЕ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Клинико-морфологические варианты

Амилоидоз при ревматоидном артрите (ревматоидный амилоидоз) имеет особенно большое научное и практическое значение. Несмотря на описание отдельных случаев амилоидоза при этом заболевании еще в прошлом веке [Virchow R., 1955; Vichman G., 1893; Стеф В., Велямович В., 1886], вплоть до последних 30 лет амилоидоз при ревматоидном артрите считался редкостью; клиницисты, так же как и прозекторы, не были нацелены на его выявление. Даже такой крупный клиницист, как W. Osler (1929), в своем известном учебнике не упоминает этого проявления ревматоидного артрита, а И. В. Давыдовский в монографии 1969 г. среди причин амилоидоза не называет ревматоидный артрит. К 1944 г. A. Trasoff и соавт. удалось найти в литературе описание только 31 случая амилоидоза при этом заболевании. Сейчас даже отдельные клиники располагают гораздо большим числом наблюдений ревматоидного амилоидоза: более 70 случаев наблюдались нами, около 300 — O. Wegelius и соавт., (1979) в двух госпиталях, а также другими исследователями.

В настоящее время представление о ревматоидном амилоидозе как своего рода маркере или «интегральной части иммунного генеза всей болезни» [Gardner D., 1965] становится общепринятым. Обширные клинико-лабораторные наблюдения показывают, что ревматоидный амилоидоз развивается в соответствии с активностью процесса, возникшая более остро у больных с максимальными иммунологическими нарушениями. Прогрессирование амилоидоза может в значительной мере сглаживать суставные проявления, как и лихорадку, и выдвинуть на первый план собственно почечно-уремический синдром. Эта закономерность двухфазного течения болезни становится сейчас известной и широкому кругу врачей. Прогрессирующий амилоидоз, по современным представлениям, является как бы стан-

дартной причиной смерти больных ревматоидным артритом, если жизнь их не обрывается в результате других, не связанных тесно с аутоиммунным генезом болезни, факторов.

При детальном исследовании трупов больных ревматоидным артритом амилоидоз той или иной степени выраженности находят в 61 [Teilum G., Lindahl A., 1954] — 65% [Струков А. И., Копьева Т. Н., 1971] случаев. При изучении биоптатов почек у больных с протеинурией амилоидоз выявляется в 33 [Allander E. et al., 1963] — 40% [Борисов И. А., 1971] случаев, а при изучении биоптатов почек у больных с НС, сформировавшимся вне связи с лечением препаратами золота или d-пеницилламином, практически в 100% случаев [Борисов И. А., 1971; Eppewaaga K., Oka M., 1962].

Амилоидоз при ревматоидном артрите по своим тинкториальным и гистохимическим свойствам, а также по отношению к волокнистым структурам, проявляет черты так называемого вторичного амилоидоза [Серов В. В. и др., 1972]. Массы амилоида располагаются периретикулярно и проявляют положительную анизотропию и дихроизм, хорошо окрашиваются красным конго и тиофлавином, дают умеренную метахромазию с толуидиновым синим и резко выраженную ШИК-положительную реакцию. При иммуногистохимическом исследовании в амилоиде в большинстве случаев удается выявить гамма-глобулин, комплемент, фибрин.

Среди всех случаев амилоидоза ревматоидный артрит начинает преобладать количественно, занимая второе место после туберкулеза [Gedda O., 1955], разделяя второе и первое место с также участвовавшей миеломной болезнью (Дания) или даже выходя на первое место [Вейсман В. А. и др., 1978].

Если исходить из современного представления о патогенезе амилоидоза [Мухин Н. А. и др., 1979], к провоцированию его (в том числе ревматоидного амилоидоза) может привести любое воздействие, способное уменьшить лимфоидно-клеточную массу. Среди последних одно из ведущих мест занимает медикаментозная иммуносупрессия. С этих позиций понятию несомненное провоцирование амилоидоза длительной терапией КС и АКТГ. Показательно также провоцирование или резкое обострение амилоидоза такими сенсibiliзирующими воздействиями, как вакцинация (оспопрививание), инсоляция, травма (операция).

Амилоидоз развивается примерно у 10%, а возможно, даже у 15—20% [Wegelius O., 1977] больных ревматоидным артритом и встречается значительно чаще (в соотношении 4:1—5:1) у мужчин.

У больных ревматоидным амилоидозом выявляется повышенная частота обнаружения антигена HLA-B27; при этой связи с данным антигеном особенно прослеживается у мужчин, у которых ревматоидный артрит начинался в раннем возрасте и характеризовался высокими цифрами ревматоидного факто-

ра [Pasternack A., Tilikainen A., 1977]. При преимущественно мужском варианте — анкилозирующем спондилоартрите (болезнь Бехтерева) антиген HLA-B27 обнаруживается в 90—97% случаев, а амилоидоз является одним из наиболее хорошо известных осложнений¹. Это позволяет говорить с несомненных генетически детерминированных особенностях иммунитета у этой группы больных, о предрасположенности их к развитию амилоидоза. Если же исходить из представления о недостаточной обоснованности включения анкилозирующего спондилоартрита в рамки ревматоидного артрита (как варианта его) и иметь при этом в виду, что для неосложненного амилоидозом ревматоидного артрита более характерны антигенные особенности локуса D системы HLA, а среди последних — преимущественное повышение частоты антигена HLA-DW4 [Thomsen M., et al., 1979], то представляется логичным допущение о близости ревматоидного амилоидоза с так называемыми болезнями круга HLA-B27, включающими также синдром Рейтера, псориатическую артропатию и некоторые другие заболевания.

Из клинических вариантов ревматоидного артрита наиболее часто осложняется амилоидозом острый ювенильный (так называемый злокачественный ревматоидный артрит с LE-клетками), примером чего может служить следующее наблюдение.

Больная С., 16 лет. Заболела в 10-летнем возрасте после ангины. Болезнь началась лихорадкой, эритематозными высыпаниями на коже туловища и конечностей, болями и припуханием мелких суставов кистей, а затем лучезапястных и голеностопных суставов, анемизацией, повышением СОЭ до 60 мм/ч. Через 6 мес выявлены небольшая протеинурия и микрогематурия, обнаружены LE-клетки. Начато лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут. В дальнейшем ежегодно возникали обострения суставного синдрома с прогрессированием деформаций межфаланговых и лучезапястных суставов, утренней скованностью, положительной реакцией Ваалера — Розе: LE-клетки не обнаруживались. Постоянно получала преднизолон по 25—30 мг/сут в периоды обострений и по 10—15 мг/сут поддерживающую дозу. Через 3 года от начала заболевания начала нарастать протеинурия, через 6 лет — сформировался НС (протеинурия 4—8 г/сут, протеинемия 48 г/л, альбуминов 9,6 г/л, α_2 -глобулинов 16 г/л, холестерина 6,24 ммоль/л); Hb 87 г/л; СОЭ 66 мм/ч, реакция Ваалера — Розе отрицательная. LE-клетки отсутствуют. АД 120/70 мм рт. ст. При биопсии почки выявлен выраженный амилоидоз с началом сморщивания почек.

Можно утверждать, что ревматоидный артрит, или системная ревматоидная болезнь, с амилоидозом (так же как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический ревматоид и пустулезный псориаз с амилоидозом) в какой-то степени равнозначен злокачественному ревматоидному артриту с LE-клетками в отличие от более обычной «спокойной» формы ревматоидного артрита длительного течения, даже с тяжелыми, калечащими поражениями суставов. Менее редкие случаи ревматоидного артрита с лабораторными признаками «иммунодефицита», сбли-

¹ В одном из первых случаев, к которым был применен термин «амилоидоз» [Virchow R., 1855], речь шла об осложнении анкилозирующего спондилоартрита.

жающиеся по этому признаку со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, как и последние (плазмоцитомы), также сопровождаются реальной угрозой развития амилоидоза. Примером служит следующее наблюдение.

Больной Е., 20 лет. В возрасте 17 лет заболел острым ревматоидным артритом, лечился повторными курсами преднизолона (максимально по 15 мг/сут). Через 2 года от начала заболевания обнаружена прогрессирующая протеинурия с формированием в течение года НС: протеинурия до 10 г/сут, гипопротенемия (46 г/л), гипоальбуминемия (8 г/л), гипер- α_2 -глобулинемия (22 г/л), гиперхолестеринемия (10,40 ммоль/л); СОЭ 68 мм/ч реакция Ваалера—Розе отрицательная, в сыворотке отсутствуют IgA, IgM снижено содержание IgG. При биопсии почки выявлена картина тяжелого амилоидоза.

Из других клинических вариантов ревматоидного артрита осторожность ввиду возможности осложнения амилоидозом требуется при постоянно прогрессирующем, длительно леченом КС (особенно кортикозависимом) ревматоидном артрите. В зависимости от остроты течения этого заболевания амилоидоз может развиваться как спустя 1—2 года (и даже раньше), так и через 15—25 лет. Течение его может быть различным. Реже он прогрессирует бурно и приводит к смерти от почечной недостаточности уже в течение года и ранее (иногда при увеличенных еще в размерах почках), чаще же развивается постепенно, с обычными фазами, проявляясь сначала лишь незначительной и непостоянной протеинурией, затем выраженной потерей белка с мочой, гиперхолестеринемией и гипопротенемией с развитием отеков, наконец, почечной недостаточностью с артериальной гипертонией (или без нее). В ряде случаев отложения амилоида могут оставаться «неактивными» с неизменными клиническими проявлениями на протяжении многих лет.

Наибольшая длительность течения амилоидоза почек, по нашим данным составила 14 лет. В наблюдениях О. Wegelius и соавт., проведенных с 1953 по 1978 г. и касавшихся 296 случаев ревматоидного амилоидоза (в том числе 226 случаев амилоидоза при ревматоидном артрите, 44 — при ювенильном ревматоидном артрите, 22 — при анкилозирующем спондилоартрите и 4 — при других вариантах), к 1978 г. были живы 122 пациента (10 из них проводилось лечение гемодиализом или произведена трансплантация почек). У 74 из них диагноз амилоидоза был поставлен до 1975 г., у 30 — до 1970 г. и у 14 — до 1965 г.

Гломерулонефрит при ревматоидном артрите выявляется значительно реже, чем амилоидоз почек и чем этого можно было бы ожидать, исходя из представления об иммунокомплексной природе ревматоидного артрита и относительной частоты при нем васкулитов. Более того, в литературе до сих пор дискутируется вопрос о самой возможности развития «ревматоидного ГН».

При вскрытии лиц, страдавших ревматоидным артритом и умерших при явлениях уремии, нефритически сморщенная почка обнаруживалась лишь в единичных случаях [Струков А. И.,

Бегларян А. Г., 1963; Gedda O., 1955, и др.]. При исследовании биоптатов почек у больных ревматоидным артритом очевидная картина ГН обнаруживалась также чрезвычайно редко. В серии из 87 биопсий, исследованных преимущественно светооптически [Pollak V. et al., 1962; Allander E. et al., 1963; Brun C. et al., 1965] ГН был обнаружен только в 2 случаях (в обоих — мембранозный). При исследовании биоптатов почек у 18 больных ревматоидным артритом с незначительными и умеренными изменениями мочи с помощью не только световой, но и электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии [Salomon M. et al., 1974] у 7 больных отмечено некоторое расширение мезангия и наличие субэпителиальных депозитов без иммунофлюоресценции их. Однако ни в одном случае эти авторы не смогли расценить выявленные изменения как проявление ГН. В наших наблюдениях [Серов В. В. и др., 1972] в обоих случаях, когда светооптическое впечатление о наличии мембранозного ГН подтверждалось иммуногистохимическим обнаружением фиксированных в почках этих больных иммунных комплексов, клиничко-лабораторная картина заболевания отличалась определенными особенностями. Приводим эти наблюдения.

Больная Ф., 20 лет. Заболевание началось в 16-летнем возрасте болями в крупных суставах, субфебрилитетом. Через 5 мес, вскоре после интенсивной инсоляции, наступило резкое ухудшение суставного синдрома, лихорадка до 38,5—39 °С, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, затем выпадение волос, плеврит, абдоминалгия, НС (протеинурия до 18 г/сут гиперхолестеринемия до 16,72 ммоль/л, азотемией (до 15 ммоль/л) и артериальной гипертензией. Несмотря на отсутствие LE-клеток, предполагался диагноз СКВ. Лечение преднизолоном по 30 мг/сут в течение 5 мес привело к ликвидации серозитов, улучшению артрита, снижению протеинурии до 1,5 г/сут, холестерина до 8,62 ммоль/л, азотемии до нормы. В дальнейшем сохранялся упорный суставной синдром. При биопсии коленного сустава через 3 года от начала заболевания выявлен паннус. Через 4 года от начала заболевания наблюдалась небольшая деформация мелких суставов кистей с эпифизарным остеопорозом и сужением суставных щелей. Протеинурия до 1,5 г/сут, реакция Ваалера — Розе и латекс-тест отрицательны, LE-клетки отсутствуют, титр антител к ДНК 1:20, титр комплемента 27 единиц. При биопсии почки обнаружена картина диффузного мембранозного ГН с комковатым свечением на БМ гломерулярных капилляров гамма-глобулина и комплемента.

Таким образом, данный случай можно трактовать как бурное развитие системной ревматоидной болезни (сближавшейся по ряду признаков с СКВ и представляющей в этом плане большие дифференциально-диагностические трудности) с распространенным васкулитом и развитием хронического (иммунокомплексного) ГН.

Больной Н., 26 лет. Заболел ревматоидным артритом в 19-летнем возрасте. Лечился небольшими дозами преднизолона. На 7-м году заболевания, вскоре после гриппа, наступило тяжелое обострение; лихорадка до 39 °С, боли и припухание всех суставов конечностей и челюстных суставов, впервые появилась протеинурия (до 2 г/сут), обнаружена выраженная гипокомплексемия (титр комплемента падал до 0!). При биопсии почки выявлена картина диффузного мембранозного ГН с выраженным перигломерулярным склерозом, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, очаговыми пролиферативными флеби-

тами, интенсивной комковатой флюоресценцией в клубочках гамма-глобулин и комплемента.

В этом случае обострение болезни сопровождалось высокой иммунной активностью с резкой активацией системы сывороточного комплемента и развитием иммунокомплексного ГН.

Редкость развития ревматоидного ГН связана, по-видимому, с особенностями циркулирующих в крови иммунных комплексов, которые по ряду свойств отличаются от иммунных комплексов, находящихся в суставной жидкости. Так, сывороточные иммунные комплексы не преципитируют непосредственно C_{3c} , не активируют сывороточный комплемент, обладают высокой растворимостью в сосудистом русле, что сопровождается значительным избытком циркулирующего антигена. Для преципитации же иммунных комплексов существенное значение имеют валентность антигена и соотношение антигена и антител [Коуама А. et al., 1978]; при низкой валентности антигена и высоком соотношении антигена и антител отложений иммунных комплексов не происходит. Эти факты позволяют предполагать, что почки при ревматоидном артрите предохраняются от повреждения иммунными комплексами, во-первых, за счет избыточного уровня циркулирующего антигена и, во-вторых, за счет ингибции активации сывороточного комплемента макромолекулярным ревматоидным фактором [Turner R. et al., 1978].

Таким образом, ревматоидный ГН (явление; скорее, исключительное) развивается, по-видимому, лишь при бурном течении ревматоидной болезни, сближающемся по проявлениям с СКВ. Гипокомплементарный ГН при ревматоидном артрите, как и в случае, описанном Н. Ting и F. Wang (1977)¹, трудно однозначно связывать именно с ревматоидным артритом. Поэтому понятие «ревматоидный ГН», на наш взгляд, должно быть сужено, а применение его допустимо лишь в тех случаях, когда другие причины развития ГН исключены.

Гранулематозные изменения почек при ревматоидном артрите, имеющие морфологию подкожных ревматоидных узелков, наблюдаются крайне редко. Единичные описания гранулематоза почек относятся преимущественно к 50-м годам [Сура В. В., Макаренко И. И., 1959; Sokoloff L. et al., 1953; Ragan C., 1957, и др.]. За последние 20 лет только P. Ziegler и Albukerk (1978) сообщали об обнаружении гранулематозных изменений в почках.

Ревматоидный васкулит почек — редкая секционная находка и в прошлом. За последние годы ни при вскрытии, ни прижизненными исследованиями почек у больных ревматоидным артритом не выявлялся.

¹ У 64-летней женщины через 3 года после начала активного серопозитивного ревматоидного артрита, леченного только преднизолоном, кетопрофеном и фенилбутазоном развился НС с гематурией и артериальной гипертензией на фоне снижения уровня C_3 до 0,05 г/л. При биопсии почки был выявлен мезангиокапиллярный (мембранопротрофиеративный) ГН.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Вследствие специфики заболевания больные ревматоидным артритом вынуждены длительно принимать значительные количества различных лекарственных средств, большинство из которых обладает или прямой нефротоксичностью или способностью влиять на почки через более сложные, в том числе гормональные, медиаторные, иммунные механизмы. Поэтому проблема лекарственных нефропатий при ревматоидном артрите с течением времени привлекает к себе все большее внимание. Особенно это касается анальгетиков, а также некоторых препаратов, применяемых для базисной терапии этого заболевания, в первую очередь препаратов золота и d-пеницилламина.

Фенацетиновое поражение почек сейчас хорошо известно. Наиболее демонстративен в этом отношении пример Дании, где с 1945 по 1960 г. было зарегистрировано возрастание употребления фенацетина на душу населения с 4 до 20 г в год. За этот же период было отмечено и возрастание смертности от хронического интерстициального нефрита с 35,7 до 97,9 на 100 000 населения. После принятия мер по ограничению потребления препарата (к 1970 г. снова до 4—5 г на душу населения в год) было констатировано и соответствующее снижение смертности: к 1975 г. она приблизилась к уровню 40-х годов [Mabeck C., Wichman B., 1979].

Что касается в этом аспекте ревматоидного артрита, то еще в 1961 г. E. Clausen и I. Pedersen (Дания) указали на учащение при нем уремии и некротического папиллита в период с 1951 по 1961 г. При вскрытии установлено, что из 80 случаев в 27 смерть наступила от уремии, в 18, или 22% (все «фенацетинофаги»), был обнаружен некроз сосочков. Высокую частоту выявленного на вскрытии папиллярного некроза (в 21%) и необструктивного пиелонефрита (в 47,5%) отмечали также A. Lawson и N. Maclean (1966).

Возможно развитие некротического папиллита и при лечении ревматоидного артрита индоцидом и фенилбутазоном, о чем свидетельствует сообщение B. Jackson и J. Lawrence (1978). В генезе указанных поражений подчеркивается способность обоих препаратов подавлять синтез простагландинов, что может вести к медуллярной ишемии. При этом особое внимание обращается на значение дегидратации, способствующей развитию патологии. Известно повреждающее действие фенилбутазона (а также глафенина, парацетамола) на каналцы почек с развитием тубулoneкروزов и ОПН, в том числе смертельной [Zech P., 1973]. Однако в общей структуре ОПН значение анальгетических средств малосущественно.

Совсем недавно появилось сообщение, по-видимому первое, о развитии экстрамембранозного ГН при лечении ревматоидного артрита диклофенаком (вольтарен). Он проявлялся «чистым»

НС с нормальным профилем сывороточного комплемента и наличием в почках диффузных гранулярных депозитов IgG, IgM, C₃. После отмены препарата НС подвергся полной ремиссии в течение года без какой-либо дополнительной терапии [Ducret F. et al., 1980]. Однако при базисной терапии ревматоидного артрита препаратами золота или d-пеницилламином развитие ГН не является редкостью. Среди известных этиологических факторов эпимембранозного ГН Н. Zolinger (1978) поставил соли золота и d-пеницилламин соответственно на 3-е и 4-е место вслед за вирусным гепатитом и СКВ. По сводной статистике Р. Gran-
chimoto и соавт. (1978), развитие поражения почек на фоне лечения солями золота отмечалось у 77 из 637 больных (12%), на фоне лечения d-пеницилламином — у 53 из 499 (в 11%).

Проявления поражения почек при лечении солями золота могут наблюдаться как после первых инъекций препарата, так и после длительного, иногда многолетнего его применения [Полянская И. П., Берестень Т. И., 1978]. Чаще же симптомы «золотой» нефропатии возникают при достижении суммарной дозы металлического золота в 500—650 мг [Viol G. et al., 1977] и клинически варьируют от незначительной, преходящей протеинурии до НС, который наблюдается примерно в 1/3 случаев.

В одном из наших наблюдений (проведенном совместно с И. П. Полянской), проявления нефропатии у 46-летней больной, в течение 7 лет страдавшей ревматоидным артритом, возникли после 5-летнего непрерывного лечения кризанолом (за это время больная получила около 8 г металлического золота) и характеризовались умеренным мочевым синдромом без нарушения функционального состояния почек, а морфологически — картиной мембранозного ГН с коллагенизацией стромы почки, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, дистрофическими изменениями эпителия канальцев.

Морфологическая картина «золотой» нефропатии весьма постоянна: это мембранозный ГН с наличием эпимембранозных депозитов (выявляемых электронно-микроскопически) и гранулярных депозитов IgG и C₃ (обнаруживаемых иммуногистохимически) вдоль БМ клубочковых капилляров и канальцев [Skriřvars B., 1979]. При рентгеноспектроскопическом исследовании золото обнаруживается преимущественно в клетках проксимальных извитых канальцев и не выявляется в гломерулярных депозитах [Viol G. et al., 1977]. Последний факт служит основанием для предположения о ведущей роли в генезе «золотой» нефропатии первичного повреждения канальцев с освобождением канальцевого антигена и последующим развитием иммунокомплексного процесса.

Протеинурия при лечении больных ревматоидным артритом d-пеницилламином по данным Т. М. Трофимовой и др. (1978), отмечается часто: до 28% случаев. Васоп Р. и соавт. (1976) среди 14 больных с d-пеницилламиновой нефропатией у 11 наблюдали развитие НС. Морфологически d-пеницилламиновая нефропатия близка к «золотой», так как в основе ее также лежит иммунокомплексный мембранозный ГН.

В последнее время допускается возможность генетической предрасположенности больных к осложнениям в результате лечения препаратами золота и d-пеницилламином. Было показано [Rapaui G. et al., 1979], что у больных ревматоидным артритом с протеинурией, возникшей на фоне лечения как солями золота, так и d-пеницилламином, обнаруживается достоверное повышение частоты антигена HLA-DRw3 и одновременно значительное снижение антигена HLA-DRw4 по сравнению с больными ревматоидным артритом без протеинурии. Таким образом, можно полагать, что генетическая детерминированность особенностей иммунного ответа у больных ревматоидным артритом в значительной мере определяет как характер развития заболевания (в том числе с амилоидозом), так и патоморфоз его под влиянием проводимой терапии.

ДИАГНОСТИКА

Амилоидоз, ГН, как и лекарственные гломерулопатии, наиболее достоверно распознаются с помощью биопсии почки. С меньшей достоверностью для диагностики амилоидоза могут быть использованы результаты биопсии подслизистого слоя прямой кишки и десны. Рекомендуются разными авторами такие критерии, как длительность ревматоидного артрита, форма (прогрессирующая), выраженность деструктивных изменений в суставах (III—IV стадия), возраст (старше 50 лет), протеинурия (особенно, если она персистирует более года), повышение СОЭ (более 50 мм/ч), снижение альбумино-глобулинового индекса, повышение уровня α_2 -глобулина (особенно более 16%) и др., имеют для диагностики амилоидоза лишь относительное значение. Тем не менее в случае высокой иммунной активности ревматоидного артрита даже при незначительной протеинурии следует в первую очередь думать об амилоидозе.

Ревматоидный ГН требует особенно тщательной диагностической документации. Даже биопсию почки, исследованную только светооптически, по-видимому, нельзя признать достаточной для окончательного решения этого вопроса.

При медикаментозных нефропатиях важное значение имеет анамнез. При сосочковом некрозе необходимо использование специальных рентгеноурологических методов. Труден для распознавания апостематозный нефрит, нередко выявляемый лишь на вскрытии.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении ревматоидного амилоидоза (как и амилоидоза при других заболеваниях) по-прежнему наиболее эффективно применение сырой печени (или полноценных ее препаратов) в сочетании с препаратами 4-аминохинолинового ряда. Имеется первое (пока предварительное) сообщение о клиническом при-

менении унитиола [Дубинский А. А. и др., 1980] при лечении амилоидоза (в том числе ревматоидного) с обнадеживающими результатами, однако данный метод требует дальнейшего изучения.

Лечение НС проводится по общим правилам. При лекарственных нефропатиях этот синдром хорошо поддается воздействию КС.

При развитии почечной недостаточности (сморщенной почки) показан гемодиализ. Возможна трансплантация почки.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика амилоидоза, по-видимому, более перспективна, чем проводимая в настоящее время. По нашему мнению, предупреждение амилоидоза путем применения указанных выше препаратов должно настойчиво осуществляться при одновременном сужении стероидной терапии всем больным с высоко активным иммунологически ревматоидным артритом, особенно при ювенильном ревматоидном артрите и деформирующем спондилоартрите, а также при воздействии провоцирующих факторов — операции, травм, вакцинации и др., которые могут привести к значительной активации процесса.

Глава 9

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЗМЕ

Клиническая картина ревматизма характеризуется обилием неспецифических реакций, среди которых особое место занимают васкулиты. При тяжелом течении ревматизма сосудистые изменения приобретают тенденцию к генерализации, что может привести к возникновению поливисцерального поражения. В 1815 г. Mathey D. впервые высказал мысль о возможности внесуставной локализации ревматизма. Поражение почек при данном заболевании впервые отметил Y. Bouillaud (1835). В настоящее время выяснено, что почки при ревматизме вовлекаются в процесс примерно в 5% случаев, а если учитывать даже минимальные изменения, то, видимо, еще чаще. Однако обычно почечный процесс протекает с малыми клиническими проявлениями и в отличие от поражения почек при затяжном септическом эндокардите лишь в редких случаях влияет на прогноз основного заболевания. При ревматизме чаще встречается так называемый очаговый нефрит; выраженная, клиническая картина диффузного нефрита наблюдается редко и составляет среди таких больных 0,67—1% [Тареев Е. М., 1956; Нестеров А. И., 1973]. Изменения в почках могут быть обусловлены сердечной недостаточностью у больных с ревматическими пороками сердца (застойная почка), наличием высокой

лихорадки, что наблюдается в настоящее время чаще у детей («инфекционная почка»), развитием инфаркта почек, а в очень редких случаях — амилоидоза. Возможно сочетание этих процессов, особенно застойной почки и очагового нефрита.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Патологоанатомически ГН обнаруживается в 2—2¹/₂ раза чаще, чем диагностируется в клинике. Анализ результатов вскрытий свидетельствует о том, что в ряде случаев диагноз ревматического нефрита устанавливается только после гистологического исследования препарата. По мнению большинства авторов, вовлечение в патологический процесс почек при ревматизме обусловлено основными особенностями данного заболевания, проявляющегося значительной сенсibilизацией и склонностью организма к гиперергическим реакциям с выраженными сосудистыми поражениями. При активном ревматизме исследователи находят в почках распространенные воспалительные изменения в сосудах с явлениями повышенной их проницаемости. Эти изменения выявляются в сосудах разного калибра, однако, особенно тяжелые поражения обнаруживаются в дольковых артериях и приносящих сосудах клубочков. В этих же артериях вне ревматической атаки преобладают склеротические изменения; степень их выраженности находится в прямой зависимости от числа ревматических атак. Помимо сосудов, как и при любом ГН другой этиологии, выявляются поражения клубочков и канальцев.

При ревматизме чаще наблюдается очаговый нефрит. Так, В. Cohen и соавт. (1970) диагностировали нефрит у 17 из 26 больных острым ревматизмом, причем почти у всех (13) это был фокальный ГН. При нем выявляются разрыхление, гомогенизация петель клубочков с сужением их просвета и фибриноидным некрозом приводящих петель, утолщение БМ капилляров. Обнаруженные изменения капиллярных мембран клубочков, по мнению морфологов, представляют собой проявление интенсивной реакции антиген — антитело, особенно выраженной в острой фазе болезни. С. Kleinknecht и соавт. (1977) при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почки у ребенка с ревматическим нефритом выявили отложения С₃ компонента в БМ клубочков. Таким образом, полученные в последние годы данные позволяют говорить об иммунокомплексном происхождении ревматического нефрита.

КЛИНИКА

Симптомы поражения почек чаще возникают при повторных атаках ревматизма; в очень редких случаях они являются первыми или одними из первых проявлений ревматизма.

Наиболее часто встречающийся очаговый нефрит, как правило, характеризуется отсутствием жалоб и проявляется умеренным, но стойким мочевым синдромом. Отмечаются небольшая, но упорная протеинурия, интермиттирующая микрогематурия.

Диффузный нефрит, хотя и встречается значительно реже, но имеет в клинике ревматизма большее значение; при этом наблюдается латентный, гипертонический, нефротический или смешанный его тип. Ведущими клиническими признаками диффузного ревматического нефрита являются мочевой синдром и снижение концентрационной функции почек. Такой важный симптом, как отеки, представляет большие трудности для трактовки, особенно у больных с сформировавшимся пороком сердца, поскольку у них он чаще обусловлен наличием сердечной недостаточности. НС развивается очень редко, как правило, при тяжелом течении ревматизма и выявляется на высоте одного из обострений болезни. Клинически этот синдром характеризуется признаками, свойственными вообще НС, хотя гиперхолестеринемия может отсутствовать.

В нашей клинике из 39 больных ревматическим диффузным нефритом у 7 мы диагностировали НС, причем у 6 он был подтвержден на вскрытии.

Почечный синдром, развившись у больных ревматизмом, в ряде случаев, особенно при появлении азотемии, может привести к исчезновению некоторых признаков ревматической активности. В очень редких случаях поражение почек может прогрессировать и явиться причиной летального исхода. Приводим пример.

Больной Ч., 22 лет, поступил в клинику 29.08.74 г. с жалобами на слабость, одышку, отеки ног, кожный зуд. В 1965 г. в возрасте 15 лет перенес хорею. В 1966 г. во время ревматической атаки диагностирован митральный порок сердца. В 1969 г. во время очередной атаки выявлены протеинурия, гематурия. В 1973 г. после охлаждения вновь возник рецидив ревматизма, отмечено формирование недостаточности клапанов аорты; в этот же период появились признаки почечной недостаточности. Проведенная терапия противовоспалительными средствами, сердечными гликозидами привела к некоторому улучшению. Летом 1974 г. вновь наступило ухудшение, в связи с чем госпитализирован в нашу клинику.

При поступлении состояние тяжелое. Анасарка. АД 200/100 мм рт. ст. Клинико-рентгенологические данные свидетельствовали о наличии митрально-аортального порока сердца в стадии декомпенсации. Температура оставалась стойко нормальной. Анализ крови: Нб 77 г/л, л. 3800, СОЭ 60 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность 1,010, белок 6‰, л. 2—4 в поле зрения, эр. 40—50 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок 5—4 г/л, альбумины 2,8 г/л, глобулины 18 отн.%, холестерин 90 ммоль/л, креатинин 0,7 ммоль/л, КФ 7,8 мл/мин. Осадочные пробы не изменены. Посев крови стерил. На основании лейкопении, анемии, почечного синдрома у больного заподозрен постревматический затяжной септический эндокардит. Проводимая терапия антибиотиками, сердечными гликозидами, мочегонными не привела к улучшению и 30.09.74 г. наступила смерть при явлениях нарастающей почечной недостаточности.

На вскрытии диагноз затяжного септического эндокардита подтвержден не был. Диагностированы ревматический митрально-аортальный порок серд-

ца, диффузный ГН с исходом в сморщивание почки, фибринозный перикардит, плеврит.

Таким образом, патологический процесс в почках, начавшийся исподволь у больного с ревматическим пороком сердца, продолжал прогрессировать, стал ведущим в клинической картине заболевания и привел к летальному исходу. Обращает на себя внимание развитие у данного больного наиболее редкого варианта НС и крайне неблагоприятно в прогностическом отношении терминального НС.

При ревматизме, особенно наличии порока сердца, относительно часто наблюдаются инфаркты почек. На вскрытии они обнаруживаются более чем в $1/3$ случаев [Грицюк А. И., 1973], что касается патогенеза инфарктов почек при ревматизме, то, по мнению многих авторов, помимо эмболий, у больных с пороками сердца (особенно при эндокардитах, мерцательной аритмии) ведущая роль в их развитии принадлежит тромбангиам ревматической этиологии. Развитию тромбозов сосудов могут способствовать нарастающая недостаточность кровообращения, уменьшение количества гепарина в циркулирующей крови и весьма высокая толерантность больных ревматизмом к гепарину [Залесский Г. Д., 1965].

Инфаркты почек у больных ревматизмом часто протекают бессимптомно. Так, из 23 больных ревматизмом, умерших в нашей клинике за несколько последних лет, у 10 отмечено «немое» течение множественных инфарктов почек.

Амилоидоз почек при ревматизме встречается крайне редко. Е. М. Тареев, признавая еще в 1936 г., что развитие амилоидоза возможно и при отсутствии нагноительных процессов в организме, среди 17 больных с НС установил, что у одного этиологическим фактором амилоидоза почек явился ревматизм. Серов В. В. и Шамов И. А. (1977) на 232 наблюдения амилоидоза диагностировали ревматизм лишь у 1 больного. Во всех случаях, описанных разными авторами, амилоидоз был выявлен у больных с непрерывно рецидивирующим течением ревматизма. Данные вскрытия подтверждали активность ревматического процесса. Интерес представляет следующее наше наблюдение.

Больная И., 26 лет, находилась под наблюдением клиники с 1968 г. В 1961 г. диагностирован ревматический митральный порок сердца, в 1968 г. — недостаточность клапанов аорты. В 1971 г. выявлены изменения в моче (белок 15%, относительная плотность 1,012).

При поступлении в клинику в августе 1972 г. жалобы на одышку в покое, отеки лица, ног, слабость. Клиническое обследование, помимо комбинированного митрально-аортального порока сердца с признаками нарушения кровообращения по малому и большому кругу, выявило классический НС (протенурия 9,5%, гипопротенемия 60 г/л, гиперхолестеринемия 133 ммоль/л). Отмечено снижение КФ до 50 мл/мин, относительной плотности мочи до 1011. Диагностирован хронический ГН нефротического типа у больной с ревматическим пороком сердца. Однако на вскрытии обнаружены амилоид в почках, селезенке, надпочечниках и ревмокардит.

Таким образом, у больной с рецидивирующим течением ревматизма развился распространенный амилоидоз внутренних органов, в том числе и почек, что клинически проявлялось НС.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Сочетание нефрита у большинства больных ревматизмом с кардитом, протекающим с сердечной декомпенсацией, значительно затрудняет правильную оценку генеза почечного синдрома. Чаще всего приходится дифференцировать ревматический нефрит и «сердечную» (застойную) почку. Значительное сходство мочевого синдрома, изменений некоторых функциональных проб при ревматическом нефрите и «сердечной» почке еще более затрудняет дифференциальный диагноз этих двух видов почечной патологии. Следует иметь в виду, что при «сердечной» почке мочевои синдром не является таким постоянным и часто уменьшается или исчезает в результате применения только сердечных гликозидов и мочегонных без назначения активной противоревматической терапии. Важным симптомом служит появление гипостенурии у больных диффузным ревматическим нефритом. По данным некоторых авторов [Полянцева Л. Р., Карелин А. А., 1965; Bergman H., Estrich R., 1963] и нашим наблюдениям, при «сердечной» почке уровень ферментурии не превышает нормального, а при нефритах, в том числе и ревматической этиологии, она значительно возрастает. Вспомогательным дифференциально-диагностическим тестом может служить также выявляемая у больных ревматическим нефритом при пробе Каковского — Аддиса стойкая значительная эритроцитурия, менее свойственная застойной почке.

Иногда появление почечного синдрома у больных ревматизмом заставляет клиницистов предположить присоединение тяжелого септического эндокардита, так как хорошо известно, насколько часто поражаются почки при этом заболевании. В таких случаях наряду с его классической симптоматикой для диагностики имеют значение обнаружение возбудителя в крови и благоприятный эффект от назначения антибиотиков.

В некоторых случаях, особенно у детей, при отсутствии сформировавшегося порока сердца и развитии нефрита следует проводить дифференциальную диагностику между ревматизмом и геморрагическим васкулитом, так как при тяжелом течении ревматизма, при котором чаще и развивается нефрит, может появиться абдоминальный синдром, или геморрагическая сыпь на коже, что весьма характерно и для геморрагического васкулита. В таких случаях диагностике ревматизма может помочь обнаружение признаков кардита, а также некоторые лабораторные тесты: повышение титра противострептококковых антител, гиперфибриногенемия, повышение уровня сывороточных мукопротеинов, гликопротеинов, свойственные ревматическому процессу.

ЛЕЧЕНИЕ

Основываясь на том положении, что нефрит — проявление висцерального ревматизма, большинство авторов применяют комплексную терапию, по существу ничем не отличающуюся от терапии ревмокардита. Лечение должно быть основано на рациональном сочетании неспецифической противовоспалительной терапии с противомикробными средствами с учетом остроты и глубины поражения почек. Изменения типа очагового нефрита в большинстве случаев подвергаются обратному развитию после применения противовоспалительных препаратов. В случаях диффузного ГН необходимо назначать стероидные гормоны. М. Derot и J. Roj (1960) пришли к выводу, что быстрый эффект лечения КС при нефритах ревматической этиологии отличает их от обычных постангинозных нефритов. Вполне обоснованна комбинированная терапия стероидными гормонами и противовоспалительными нестероидными препаратами (индометацин, ибупрофен и др.). При таком сочетании удается ограничиться назначением сравнительно невысоких доз стероидных гормонов (20—30 мг преднизолона в сутки), что, естественно, уменьшает возможность осложнений. Для предупреждения обострения процесса, в том числе нефрита, целесообразна длительная терапия препаратами 4-аминохинолинового ряда.

ПРОГНОЗ

У подавляющего большинства больных острый ревматический нефрит, как очаговый, так и диффузный, заканчивается выздоровлением. В редких случаях острый диффузный ГН, возникший во время одной из атак ревматизма, в дальнейшем может прогрессировать и привести к смерти от ХПН.

Глава 10

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗАТЯЖНОМ СЕПТИЧЕСКОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Затяжной септический эндокардит — заболевание, вызываемое различными инфекционными возбудителями, чаще стрептококками (в том числе зелеными), стафилококками, реже пневмококками, грамотрицательными бактериями и др. Как и при любом инфекционном процессе, клинические проявления болезни могут быть, хотя это в известной мере и условно, подразделены на две группы. К первой следует отнести те признаки, которые непосредственно обусловлены действием инфекционного агента: повреждение, а иногда и прободение клапана, на котором локализованы колонии микробов, бактериаль-

ные эмболии и т. д. Ко второй, более многочисленной, группе относятся так называемые системные проявления, вызванные иммунологической перестройкой организма: неспецифические васкулиты, иногда с вовлечением крупных артерий, кожные поражения, диффузный нефрит, миокардит, перикардит, реже полисерозит и др. Проявления болезни, относящиеся ко второй группе, характеризуются высокой степенью активности иммунологической системы и чаще встречаются в тех случаях, когда инфекционное начало подавляется антибиотикотерапией.

Затяжной септический эндокардит в 70—80% случаев развивается у лиц, у которых уже имеется поражение клапанного аппарата сердца: ревматический или врожденный порок сердца, реже — другие заболевания. Описаны случаи возникновения этого эндокардита у лиц с атеросклеротическим поражением сердца и как осложнение хирургического вмешательства на нем.

Первичный затяжной септический эндокардит встречается реже вторичного, примерно в 20—30% случаев. Его возникновению могут способствовать катетеризации полостей сердца, крупных вен, наложение артериовенозного шунта для проведения гемодиализа. В последние годы чаще встречается безлихорадочное течение болезни. По данным нашей клиники, подытоженным к 1948 г., такое течение наблюдалось лишь у 10%, к 1962 г. — у 28%, а к 1979 г. — у 50% больных. Несмотря на увеличение процента случаев безлихорадочного течения, летальность, несколько снизившаяся в первые годы после широкого внедрения в клиническую практику антибиотиков, сейчас вновь значительно повысилась. Это, видимо, можно объяснить в первую очередь резким изменением микробной флоры, ставшей более резистентной к противомикробному лечению.

Ввиду большой вариабельности течения болезни своевременное распознавание бактериального эндокардита представляет значительные трудности. В тех случаях, когда в клинической картине отсутствуют лихорадка, четкие признаки поражения сердца (или их нарастания), а на первый план выступают изменения какого-нибудь одного органа, например печени или почек, долгое время истинный характер заболевания остается нераспознанным.

Частота поражения почек при затяжном септическом эндокардите колеблется от 50 до 100%. Так, в нашей клинике в период между 1949 и 1957 г. патология почек выявлена у всех 120 наблюдаемых с этим заболеванием больных [Соломина Е. Н., 1959], а за период с 1968 по 1977 г. — лишь у 24 из 45. Поражение почек при затяжном септическом эндокардите может быть обусловлено развитием диффузного или очагового нефрита, инфарктов почек, амилоидоза. В довоенные годы наиболее типичными для затяжного септического эндокардита считались инфаркты почек и очаговый нефрит. Диффузный нефрит встречался тогда значительно реже, хотя на возможность

его развития указывалось еще в ряде первых отечественных описаний этого заболевания [Ланговой А. П., 1884; Лукин Т. Г., 1903]. В послевоенные годы отмечено значительное увеличение числа случаев диффузного нефрита при затяжном септическом эндокардите, который в сочетании с другими вариантами почечной патологии или изолированно обнаруживается в 30% случаев.

Патогенез нефритов при затяжном септическом эндокардите вызывал большие дискуссии. Ранее главное значение придавали бактериальным эмболам, объясняя этим все случаи очагового нефрита; высказывались предположения, что вслед за очаговым нефритом может развиваться и диффузный (очагово-диффузный) нефрит. Однако уже в 1958 г. Е. М. Тареев указал на значение иммунных реакций в происхождении нефрита. Это подтверждалось наблюдениями, в которых очаговый нефрит возникал при изолированном поражении трехстворчатых клапанов или в «абактериальной» фазе болезни. В дальнейшем S. Black (1967) при пункционной биопсии почек у таких больных бактериальных эмболов не выявил.

В настоящее время получено много доказательств, что в патогенезе как диффузного, так и большинства случаев очагового нефрита имеют значение иммунологические нарушения. Так, соответствующими методами у больных нефритом при бактериальном эндокардите выявлены циркулирующие иммунные комплексы, найден низкий уровень сывороточного V_1 С-глобулина, а при вскрытии умерших от почечной недостаточности обнаружены гранулярные депозиты IgG, IgA, IgM и IgE вдоль гломерулярной БМ [Gutman R. et al., 1972; Lavy R., Hong R., 1973]. G. Perez и соавт. (1976) у больного нефритом при бактериальном эндокардите специальными антисыворотками обнаружили в гломерулярных депозитах антиген, аналогичный антигену из культуры крови. В отличие от диффузного нефрита при очаговом обнаруживается большое число интактных клубочков.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Изучение морфологической картины нефрита при затяжном септическом эндокардите выявило изменения, которые свойственны нефритам вообще. В большинстве случаев морфологи обнаруживают интракапиллярный (реже экстракапиллярный) гломерулит. В межтубулярной ткани почек можно видеть серьезный отек и очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоидных клеток с примесью плазматических и гистиоцитарных элементов. В эпителии извитых канальцев и петель Генле обнаруживаются зернистая дистрофия, жирOLIпоидная инфильтрация. L. Mogel-Margogeg и соавт. (1972) изучили морфологию почек у 9 больных затяжным септическим эндокардитом по данным пункционной биопсии. Они выявили разнообразные изменения:

очаговый или сегментарный склероз клубочков, пролиферативный интра- и экстракапиллярный ГН с диффузной клеточной инфильтрацией интерстициальной ткани и атрофией канальцев, эндартериит почечных сосудов.

При развитии инфарктов почек в сосудах обнаруживают эмболы (редко бактериальные) или васкулиты, сопровождающиеся тромбозами.

В тех редких случаях, когда в почках находят амилоидоз, он имеет черты, свойственные вторичному амилоидозу.

КЛИНИКА

Диффузный нефрит. В клинической картине диффузного нефрита при затяжном септическом эндокардите ведущим является мочевой синдром, характеризующийся протеинурией, цилиндрурией и гематурией, иногда достигающей степени макрогематурии. Помимо мочевого синдрома, важными признаками являются прогрессирующее снижение КФ, приводящее к гипо- и изостенурии. Обращает на себя внимание частое отсутствие у этих больных артериальной гипертонии, что можно объяснить недостаточностью аортальных клапанов, а также действием других гипотензивных факторов (инфекция, интоксикация, лихорадка). Однако для подтверждения диагноза диффузного нефрита надо тщательно следить за динамикой артериального давления. У больных с недостаточностью аортальных клапанов даже незначительное повышение ранее сниженного диастолического давления может иметь диагностическое значение.

Из клинических форм хронического нефрита при затяжном септическом эндокардите встречаются латентный (в том числе с выраженным мочевым синдромом), нефротический, гипертонический и смешанный типы. Значительно реже наблюдается подострый экстракапиллярный нефрит. В тех случаях, когда нефрит представляет собой первое проявление затяжного септического эндокардита, возникают большие трудности в распознавании основного заболевания. Иллюстрацией данного положения может быть следующее наше наблюдение.

Больной С., 41 года, поступил в клинику 19.09.75 г. с жалобами на слабость, боли в пояснице, лихорадку с ознобом, похудание, головные боли. Считает себя больным с августа 1974 г., когда после охлаждения появились лихорадка, боли в пояснице, головная боль. При госпитализации выявлена гипертония (АД 200/100 мм рт. ст), изменения в моче (белок 0,99%, эритроциты покрывают все поле зрения), СОЭ 51 мм/ч. Диагностирован нефрит. После проведенного лечения пенициллином, стрептомицином и преднизолоном самочувствие улучшилось, температура снизилась до субфебрильных цифр, оставалась лишь незначительная протеинурия (0,033%). В январе 1975 г. наступил рецидив болезни. При госпитализации выявлены анемия, лейкопения, что в сочетании с лихорадкой, мочевым синдромом позволило заподозрить СКВ. Назначена терапия преднизолоном, имураном, проводившаяся больному 7½ мес. Периодически отмечалась лихорадка, сохранялась анемия и протеинурия (3,3%).

При поступлении в нашу клинику диагноз СКВ был сразу отвергнут и заподозрен затяжной септический эндокардит, так как у больного прослушивался систолический и диастолический шумы в точке Боткина и на аорте. Селезенка не увеличена. АД 130/80 мм рт. ст. Неоднократные посевы крови и мочи оставались стерильными. Анализ крови: Hb 84 г/л, л. 5100, п. до 15%, СОЭ 25 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность 1,015, белок 1,25%, эритроциты до 100 в поле зрения.

Проводилась настойчивая терапия антибиотиками широкого спектра действия, что позволило нормализовать температуру. Однако в дальнейшем появились признаки печеночно-почечной недостаточности, желтуха (прямой билирубин крови 301,0 мкмоль/л, креатинин сыворотки 1,23 ммоль/л) и наступила смерть.

На вскрытии диагноз первичного затяжного септического эндокардита был подтвержден. Выявлены полипозно-язвенный эндокардит с узурацией и перфорацией створок аортальных клапанов с развитием их недостаточности, диффузный ГН с наличием геморрагического инфаркта и рубцов левой почки.

Таким образом, начало затяжного септического эндокардита почечным синдромом, отсутствие сердечной патологии на протяжении всего первого года болезни не позволили своевременно распознать заболевание и назначить адекватную терапию.

Следует также помнить о возможности субклинического течения ГН при затяжном септическом эндокардите, на что указывает G. Richet (1978). Этот автор при пункционной биопсии почек у больных затяжным септическим эндокардитом и СКВ без клинических признаков поражения почек выявил отложение иммунных комплексов, содержащих IgA, IgG и C₃-фракцию комплемента в гломерулярной БМ.

Клиническим примером возможности латентного течения нефрита служит следующее наше наблюдение.

Больной А., 47 лет, поступил в клинику 30.07.73 г. с жалобами на одышку в покое, сухой кашель, сжимающие боли за грудиной. Из анамнеза известно, что в 1968 г. перенес атаку ревматизма, после чего диагностирован аортальный порок сердца. В 1970 г. появились признаки коронарной недостаточности. В 1972—1973 гг. перенес повторные инфаркты миокарда. Состояние ухудшилось в июле 1973 г. после пневмонии. Клиническое обследование выявило сочетанный аортальный порок сердца, нарушение кровообращения по малому и большому кругу. Селезенка не увеличена. Температура тела нормальная. АД 105/70—80/60 мм рт. ст. В крови повышена СОЭ (42 мм/ч), остальные показатели — норма. В моче белка нет, в осадке при неоднократном исследовании обнаружены цилиндры, эритроциты, лейкоциты отсутствуют. Состояние больного продолжало ухудшаться, несмотря на проводимую массивную терапию сердечными гликозидами и мочегонными. Отмечено нарастание диастолического шума на аорте и увеличение левой границы сердца по сравнению с данными при поступлении больного. Эти симптомы, а также наличие повторных инфарктов миокарда в анамнезе (коронарит?) заставили врачей провести дифференциальную диагностику между активным ревматизмом и затяжным септическим эндокардитом. Постоянно применялись антибиотики. 10.10.73 г. наступила смерть при явлениях отека легкого.

На вскрытии обнаружен вторичный затяжной септический эндокардит в активной фазе — полипозно-язвенный эндокардит аортальных клапанов, ГН, геморрагический инфаркт правого легкого, ишемические инфаркты селезенки.

Таким образом, клиническая картина затяжного септического эндокардита у данного больного была стертой (отсутствие лихорадки, увеличения селезенки, анемии, лейкопении, изме-

нений в моче). Клинических признаков поражения почек за все время пребывания больного в стационаре выявлено не было, хотя на вскрытии был диагностирован ГН.

Очаговый нефрит. Хотя он не оказывает существенного влияния на течение заболевания, однако имеет диагностическое значение как ранний признак болезни. Клинически проявляется умеренным мочевым синдромом, иногда встречается лишь изолированная гематурия. Мочевой синдром в большинстве случаев держится недолго и почечный процесс, как правило, заканчивается благоприятно.

Инфаркты почек. При затяжном септическом эндокардите инфаркты почек встречаются в 40—60% случаев [Теодори М. И., 1965; Демин А. А., А. А. Демин, 1978]. Иногда инфаркты — единственная форма поражения почек; чаще они сочетаются с очаговым или диффузным нефритом. При наиболее частой субкапсулярной локализации инфаркта наблюдаются боли в поясничной области, нередко возникают дизурические явления. Характерным симптомом является гематурия (иногда массивная), реже встречается протеинурия. В некоторых случаях наблюдаются преходящая гипертензия и азотемия. Распознаванию инфаркта почек помогает, как правило, острота развития процесса и быстрая его положительная динамика.

Амилоидоз почек. При затяжном септическом эндокардите амилоидоз почек встречается редко: в 3—5% случаев, по данным М. И. Теодори (1965), А. А. Демина и А. А. Демина (1978). Наряду с амилоидной дистрофией в почках часто находят инфаркты или рубцовые изменения после перенесенных инфарктов. Описаны случаи сочетания амилоидоза с хроническим нефритом. При амилоидозе почек наряду с протеинурией, иногда достигающей значительной степени, и цилиндрурией может наблюдаться эритро- и лейкоцитурия. Иногда амилоидоз почек длительно проявляется лишь изолированным мочевым или отечным синдромом. Может развиваться классический НС. Иллюстрацией этого служит следующее наше наблюдение.

Больной В., 28 лет, поступил в клинику 25.01.75 г. с жалобами на отеки ног, головные боли. Из анамнеза известно, что в 1956 г. перенес суставную атаку ревматизма. В 1958 г. наступил рецидив болезни; тогда же диагностирован порок сердца (недостаточность клапанов аорты). До 1969 г. самочувствие оставалось хорошим. В 1969 г. после охлаждения возникли высокая лихорадка с ознобом, суставной синдром, геморрагические высыпания на коже конечностей, инфаркт левой почки, тромбоз вен правой голени. Проводилась терапия антибиотиками и преднизолоном. Второе обострение наступило в 1972 г., когда впервые была выявлена массивная протеинурия (10 г/сут). Вновь проведено лечение антибиотиками и метиндолом.

В 1974 г. обследован в нашей клинике, где, помимо аортального порока сердца, выявлен НС. Для уточнения генеза его произведена биопсия десны, однако амилоида обнаружено не было. В клинике на основании данных анамнеза (лихорадка с ознобом, эндотелиальные симптомы, формирование аортального порока сердца) и развития НС диагностирован затяжной септический эндокардит. Проведенная массивная терапия антибиотиками привела к уменьшению признаков поражения почек.

При поступлении в 1975 г. вновь отмечены клинико-лабораторные признаки НС, повышение АД до 240/70 мм рт. ст. Обращала на себя внимание эритроцитурия (40—50 в поле зрения). КФ 74 мл/мин, креатинин сыворотки крови 0,124 ммоль/л. При окраске биоптата слизистой оболочки прямой кишки конго красным и тиофлавином Т в мелких сосудах подслизистого слоя выявлены амилоидные массы.

Развитию амилоидоза в данном случае в известной мере могло способствовать применение преднизолона, хотя оно и не было длительным. Характер поражения почек был уточнен биопсией слизистой оболочки прямой кишки. Данный метод исследования необходимо шире применять в клинической практике. Гипертония и эритроцитурия, отмеченные у нашего больного, не являются редкими симптомами в клинике современного амилоидоза почек.

При решении вопросов дифференциальной диагностики затяжного септического эндокардита с поражением почек часто возникают трудности, связанные как с установлением истинного характера основного заболевания, так и с уточнением особенностей патологии почек. Для постановки диагноза затяжного септического эндокардита, особенно у больных с выраженными признаками поражения почек, не следует ждать развернутой картины болезни. Появление таких признаков, как познабливание, потливость, изменение формы пальцев или ногтей, симптомы поражения клапанного аппарата сердца или изменение аускультативной картины у больных, у которых ранее имелся ревматический или врожденный порок сердца, дают основание для обсуждения диагноза затяжного септического эндокардита.

Иногда возникают диагностические трудности при дифференцировании нефрита у больных затяжным септическим эндокардитом от явлений сердечной декомпенсации с застойной почкой. Следует иметь в виду, что при застойной почке может повышаться артериальное давление, в ряде случаев отмечается массивная протенинурия, а повышение относительной плотности мочи иногда может и отсутствовать. В таких случаях поставить правильный диагноз помогает быстрое обратное развитие почечного синдрома при лечении сердечными гликозидами у больных с застойной почкой. При «сердечной» почке отмечается незначительная ферментурия, а при нефритах она обычно высокая. Иногда возникают большие трудности при проведении дифференциальной диагностики между очаговым и диффузным нефритом у больных затяжным септическим эндокардитом. Признаками последнего являются даже небольшой подъем артериального давления, стойкость мочевого синдрома, нарастающее снижение КФ.

Выявлению амилоидоза почек при затяжном септическом эндокардите в ряде случаев может помочь биопсия слизистой оболочки десны или прямой кишки. Окончательно подтвердить

диагноз удается пункционной биопсией почек, проведение которой не может быть широко рекомендовано из-за опасности кровотечения.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Диффузный ГН может прогрессировать и приводить к смерти от почечной недостаточности даже тогда, когда после проведенного лечения антибиотиками другие признаки затяжного септического эндокардита отсутствуют. Летальные исходы от уремии отмечаются у 10% больных затяжным септическим эндокардитом. Наряду с этим в ряде случаев наблюдается полное или частичное обратное развитие почечного синдрома, даже при нарушении азотовыделительной функции почек.

Лечение должно начинаться с активного лечения основного заболевания, в первую очередь путем назначения антибиотиков. Желательно произвести посев крови для определения вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Учитывая происшедшую эволюцию микробной флоры с повышением удельного веса стафилококков, особенно его пенициллинорезистентных форм, в настоящее время рекомендуют начинать лечение затяжного септического эндокардита с оксациллина (по 2—3 г каждые 4 ч; 12—18 г в сутки) внутримышечно или внутривенно. Можно назначать и другие полусинтетические антибиотики — ампициллин, метациллин. При зеленающем стрептококке обычно применяют пенициллин в сочетании со стрептомицином. При развитии почечной недостаточности выделение антибиотиков замедляется, что необходимо учитывать, выбирая дозу препарата. В ряде случаев при выраженных проявлениях болезни, обусловленных иммунологическими нарушениями, показано присоединение к антибиотикам умеренных доз стероидных гормонов, например преднизолона в суточной дозе 20—40 мг, применение нестероидных противовоспалительных препаратов — индометацина, брufenа.

Большого клинического опыта использования цитостатических средств при лечении затяжного септического эндокардита нет. Имеются единичные сообщения об успешном применении цитостатиков на фоне антибиотической терапии для лечения быстропрогрессирующего нефрита с признаками почечной недостаточности у больного затяжным септическим эндокардитом [Демин А. А., Демин А. А., 1978]. Однако для окончательного определения ценности цитостатических средств при данном виде патологии необходимо дальнейшее их изучение.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЯХ (гемолитически-уремические синдромы)

Тромботические микроангиопатии характеризуются распространенным поражением мелких сосудов, протекающим с гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией и тромбоцитопенией, часто — поражением почек с ОПН. Быстропрогрессирующая почечная недостаточность в сочетании с гемолизом и тромбоцитопенией описана С. Gasser и соавт. в 1955 г., под названием «гемолитически-уремический синдром». У части больных ОПН, сочетаясь с гемолизом и тромбоцитопенией, сопровождается также пурпурой и поражением нервной системы — эти случаи выделяются под названием тромботической тромбоцитопенической пурпуры, или болезни (синдрома) Мошковича. Впервые Moszkowicz описал в 1925 г. заболевание у 16-летней девушки, страдавшей лихорадкой, острым внутрисосудистым гемолизом, гемипарезом, геморрагической пурпурой и умершей через 2 нед от начала заболевания. Взаимоотношения этих двух заболеваний неясны. Возможно, это варианты одной и той же болезни, различные клинические проявления тромботической микроангиопатии, отличающиеся распространенностью поражений и прогнозом. Если раньше гемолитически-уремический синдром описывался только у детей, то в последнее время в литературе все чаще встречаются его описания у взрослых, стирающие границы с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. В связи с этим мы считаем возможным объединить описание обоих заболеваний.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе лежит распространенное поражение мелких сосудов с субэндотелиальным отложением фибрина и частичной или полной окклюзией сосудов аморфным эозинофильным материалом (тромботическая микроангиопатия). Сосудистые поражения аналогичны наблюдающимся при генерализованной реакции Санарелли—Швартцмана: в эксперименте у животных при введении эндотоксина после второй инъекции развивается тяжелое поражение эндотелия, приводящее к образованию тромбов, поглощению фибрина факторов свертываемости и тромбоцитов; сосудистые изменения обуславливают развитие микроангиопатической анемии и поражение внутренних органов.

Фибрин откладывается сначала субэндотелиально, что сопровождается набуханием эндотелия, сужением просвета сосудов. Прохождение эритроцитов через суженный просвет ка-

пилляров, повторный контакт эритроцитов с патологически измененными сосудами вызывает фрагментацию эритроцитов и внутрисосудистый гемолиз. Повреждение эндотелия сосудов и разрушение эритроцитов приводит к высвобождению тканевого и клеточного тромбопластина с последующим повышением содержания тромбина, агрегацией пластинок и внутрисосудистой коагуляцией. Накопление пластинок внутри пораженных сосудов, их склеивание, представляющее собой вторичное явление, ведут к тромбоцитопении. Согласно гипотезе Remuzzi G. и соавт. (1980), первичным фактором патогенеза тромботической тромбоцитопенической пурпуры является дефицит плазменного фактора, препятствующего агрегации пластинок, возможно, простагландина E_{A2} или простаглицлина.

МОРФОЛОГИЯ

Характерно поражение артериол, чаще афферентных, с фибриноидным некрозом стенок сосудов, пролиферацией эндотелия, утолщением интимы, уменьшением просвета вплоть до полной облитерации, эозинофильными безъядерными тромбами в просветах. В клубочках почек (чаще в местах, непосредственно примыкающих к капиллярным поражениям) находят аналогичные изменения — фибриноидный некроз сосудистых петель, сужение их просвета, гиалиновые тромбы. Могут быть выражены пролиферативные и мембранозные изменения вплоть до образования «проволочных петель», позже — склеротические.

При иммуногистохимическом исследовании в стенках сосудов и во внутрисосудистых массах находят фибрин, значительно реже — IgG. Э. И. Валькович и А. В. Папаян (1976) выявили в почках в 4 случаях гемолитически-уремического синдрома вирус гриппа А2 (в одном случае в сочетании с антигеном аденовируса и в одном — с респираторно-синцитиальным вирусом).

КЛИНИКА

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура развивается чаще в молодом и среднем возрасте; одинаково часто заболевают как мужчины, так и женщины. Начало обычно острое. Иногда этому предшествуют респираторные или другие инфекционные заболевания, лекарственная непереносимость (пенициллина, сульфаниламидов, препаратов йода). Описаны случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры во время беременности, на фоне других заболеваний (например, СКВ).

Первыми признаками обычно являются слабость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в животе. Вскоре развивается тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы, кровоизлияния в сетчатку, кровотечения —

желудочно-кишечные, носовые, маточные) и гемолитическая анемия (бледность, небольшая желтушность кожных покровов), затем присоединяются неврологические расстройства — судороги, параличи черепных нервов, гемиплегия, нарушения речи, иногда кома, психотическое поведение, бред, ступор, спутанное сознание. Нередки тахикардия, ритм галопа, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия.

В периферической крови отмечаются лейкоцитоз (часто со сдвигом формулы влево), тромбоцитопения, гемолитическая анемия с повышенным ретикулоцитозом и отрицательной реакцией Кумбса. Особенно характерно для микроангиопатических гемолитических анемий резкое изменение формы эритроцитов — анизоцитоз, пойкилоцитоз, обломки эритроцитов и так называемые шлемовидные эритроциты. Содержание билирубина резко повышено, гаптоглобин сыворотки снижен. Время кровотечения удлинено. Содержание продуктов деградации фибриногена повышено, другие отчетливые лабораторные признаки внутрисосудистой коагуляции встречаются редко.

Поражение почек наблюдается у подавляющего большинства больных, проявляется протеинурией, микро- или макрогематурией, цилиндрурией, азотемией, иногда гипертонией. Иногда развивается ОПН с анурией. Течение болезни волнообразное, обычно приводящее к смерти от почечной недостаточности в течение нескольких недель или месяцев. Описаны молниеносные, а также хронические формы.

Прогноз крайне неблагоприятный. По данным Z. Hill и W. Cooper, из описанных в литературе с 1929 по 1968 г. более чем 300 больных осталось в живых только 20 человек.

Гемолитически-уремический синдром развивается чаще в детском возрасте, в большинстве случаев до 3 лет. Описаны случаи гемолитически-уремического синдрома и у взрослых: у женщин во время беременности, после родов или длительного приема гормональных противозачаточных средств, а также отдельные наблюдения у мужчин. Клинико-морфологически идентичные гемолитически-уремическому синдрому случаи описаны при склеродермии и злокачественной гипертонии. Описывают и эпидемические случаи, развивающиеся после инфекционных заболеваний — сальмонеллеза, дизентерии, вирусных инфекций. Наблюдается чаще, чем тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура; некоторые авторы располагают десятками наблюдений. Так, L. Morel-Maroger и соавт. (1979) за 8 лет наблюдали 35 взрослых больных, что составило 2% от всех поступивших под их наблюдение больных с ОПН.

Начинается обычно как острое лихорадочное заболевание, иногда с желудочно-кишечными или респираторными симптомами. Вскоре присоединяется гемолитическая анемия; несмотря на гемолиз, желтуха встречается редко. Поражение почек протекает с протеинурией, микрогематурией, гипертонией, ОПН. В некоторых случаях отмечаются пурпура, кровотечения, нев-

рологические расстройства; такие описания еще больше сближают гемолитически-уремический синдром с тромботической тромбоцитопенической пурпурой.

Лабораторные признаки аналогичны наблюдаемым при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Эритроциты неправильной формы, часто бывают «шлемовидные» и фрагментированные. Обычно наблюдается тромбоцитопения, чаще не очень резкая; описаны случаи, когда она отсутствует. Уровень фибриногена может быть снижен, почти всегда повышено содержание продуктов распада фибриногена.

Прогноз лучше, чем при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, особенно у детей. По сводным данным McLean H. V. и соавт. (1966), смертность составила 43% среди описанных 150 больных. По С. Gianantonio и соавт. (1973), 70% детей выздоравливают. По наблюдениям L. Morel-Maroger и соавт. (1979), среди детально изученных 20 взрослых больных умерло 10; у 4 развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая лечения гемодиализом, у 4 — умеренная почечная недостаточность; только 2 больных выздоровели. Прогноз был лучше у больных, у которых при биопсии было выявлено меньшее утолщение интимы сосудов, и не зависел от выраженности поражения клубочков.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения тромботической тромбоцитопенической пурпury и гемолитически-уремического синдрома применяют КС, антикоагулянты, антиагреганты, спленэктомию, диализ. По поводу каждого из этих методов и их сочетаний в литературе приводятся самые разнообразные суждения, иногда противоречивые. Результаты лечения описываются у отдельных больных или в малочисленных группах; контролируемые исследования не проводились. В нескольких случаях тромботической тромбоцитопенической пурпury и гемолитически-уремического синдрома отмечен эффект от применения больших доз КС. Чаще удается добиться ремиссий при сочетании массивной терапии КС и спленэктомии. J. Hill и W. Cooreg (1968) наблюдали при этом лечении выздоровление у 3 больных. При анализе данных литературы эти авторы отмечали, что более половины больных, оставшихся в живых, получали аналогичную терапию. По их мнению, в связи с молниеносным течением болезни надо начинать стероидную терапию и производить спленэктомию сразу же после установления диагноза. В то же время некоторые авторы ставят рациональность как терапии КС, так и спленэктомии под сомнение, вплоть до того, что объясняют эффективность спленэктомии положительным влиянием анестезии во время операции.

В части случаев, особенно при наличии картины диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, эффективен гепарин

Довольно убедительны наблюдения М. Вгайн и соавт. (1968), лечивших гепарином 7 больных тромботической тромбоцитопенической пурпурой: 4 больных, которым гепаринотерапия была начата в первые 10 дней болезни, выздоровели (лишь двоим из них проводился перитонеальный диализ); из 3 больных, которым лечение было начато позже (на 18—31-й день болезни), осталась в живых только одна, причем функции почек у нее полностью не восстановились. При лечении гепарином надо помнить о повышении риска смертельного кровотечения.

Наряду с антикоагулянтами применяют и ингибиторы функциональной активности тромбоцитов [Zacharski L. et al., 1971]. М. Giromini и соавт. (1972) с успехом применили ацетилсалициловую кислоту (1 г в день) и дипиридамола (600 мг/сут) у 26-летнего мужчины с тромбомикроангиопатией и поражением почек, до того без эффекта леченного в течение 1 нед гепарином и преднизолоном; снижение дозы дипиридамола до 300 мг привело к быстрому падению тромбоцитов. Через 3 мес лечения дипиридамола был постепенно отменен; через 8 мес после отмены состояние больного было хорошим. J. Amir и S. Kraus (1973) описали 17-летнюю женщину с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, у которой КС, преднизолон и гепари были неэффективны; улучшение, а затем и полное выздоровление (катамнез прослежен в течение 12 мес) наступило лишь после добавления к терапии ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (400 мг в сутки). В наблюдении E. Rossi (1974) у 14-летнего мальчика с яркой картиной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (анемия, резкая тромбоцитопения, умеренное повышение азота мочевины, гемипарез, афазия) лечение преднизолоном в течение 8 дней не улучшило симптоматику; добавление дипиридамола (суточная доза 400 мг) и ацетилсалициловой кислоты (1, 2 г) привело к уменьшению неврологических расстройств; после повышения дозы дипиридамола до 600 мг улучшились и гематологические показатели; впоследствии наступило выздоровление. Такие же хорошие результаты описаны и при лечении гемолитически-уремического синдрома [Brown C. et al., 1973; Thorsen C. et al., 1979].

Применяются и другие препараты, оказывающие антитромбоцитарное действие, например декстран. Так, по наблюдениям J. Cuttner (1974), выздоровело 5 из 6 больных тромботической тромбоцитопенической пурпурой, леченных стероидами, спленэктомией и декстраном-70.

В некоторых описаниях отмечен благоприятный эффект применения плазмафереза [Ryan P. et al., 1979]. Исходя из представления о роли в патогенезе тромботических микроангиопатий дефицита плазменного фактора, стимулирующего синтез простациклина, G. Remuzzi и соавт. (1980) с успехом применили при лечении таких больных переливания плазмы.

Наблюдения, касающиеся применения антитромбоцитарных препаратов, носят пока единичный характер, но представляются

все же весьма убедительными. Очевидно, на настоящем этапе лучшим методом лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры и гемолитически-уремического синдрома является назначение стероидов в сочетании с двумя антитромбоцитарными препаратами (1—1,2 г ацетилсалициловой кислоты и 400—600 мг дипиридамола в сутки), переливаниями плазмы, проведением при необходимости гемодиализа. Описано несколько случаев успешной трансплантации почек при гемолитически-уремическом синдроме [Morel-Maroger L. et al., 1979], а также один случай рецидива болезни после трансплантации [Folman R. et al., 1978].

Глава 12

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Поражение почек встречается у 10—20% лиц, страдающих заболеваниями печени, проявляясь различными вариантами — от незначительного мочевого синдрома до быстро прогрессирующей необратимой почечной недостаточности. Одно время намечалась тенденция объединять все варианты содружественного поражения почек и печени под одним термином «гепаторенальный синдром», однако в настоящее время наблюдается стремление к дифференцированию как патогенетических путей, так и клинико-морфологических вариантов.

ПАТОГЕНЕЗ

На современном этапе обсуждаются два основных патогенетических механизма, приводящих при заболеваниях печени к поражению почек, развитию «печеночной» нефропатии: 1) нарушение почечного кровотока; 2) прямое воздействие на почки токсических метаболитов, антител, иммунных комплексов.

Снижение почечного кровотока закономерно развивается при заболеваниях печени. Причиной нарушения почечной гемодинамики являются резкое повышение почечного сосудистого сопротивления под влиянием каких-то медиаторов, выделяемых больной печенью или недостаточно инактивируемых ею, а также перераспределение почечного кровотока, подтвержденное радиоизотопными исследованиями с ^{133}Xe и ангиографией; меньшее значение в последние годы придается гиповолемии, развивающейся вследствие секвестрации крови в сосудах портальной системы. Среди возможных медиаторов почечной вазоконстрикции называют ферритин, ароматические амины, бактериальный эндотоксин, ренин, кинины. При тяжелых циррозах печени, особенно при гепаторенальном синдроме, в крови резко повышен уровень ренина и ангиотензина II [Schroeder E. et al., 1970; Wong P. et al., 1977], вызывающих почечную вазоконстрикцию, и снижен уровень брадикинина, увеличивающего почечный кровоток путем активации синтеза простагландина E. Блокада простагландинсинтетазы индолидом вызывает у больных циррозом обратимую почечную недостаточность [Reynolds T. et al., 1976].

Обсуждается возможность развития почечной вазоконстрикции за счет неврогенных влияний в ответ на изменения внепочечного кровообращения. Уменьшение ренального кровотока наблюдается при стимуляции симпатических сосудистых сплетений вокруг сосудов печени, при внепеченочной портальной гипертензии в клинике и эксперименте. В связи с этим высказано предположение о существовании порторенального рефлекса, угнетающего почечный кровоток.

Почки могут поражаться и за счет токсического действия печеночных метаболитов — билирубина и желчных кислот, алкоголя, развития локальной внутрисосудистой коагуляции.

Сравнительно недавно стало изучаться участие иммунологических механизмов в патогенезе «печеночной» нефропатии. Антитела к почечной ткани обнаруживаются при остром вирусном гепатите, хроническом активном гепатите и первичном билиарном циррозе печени. Существует предположение о наличии в ткани печени и почек близких антигенов, дающих перекрестные реакции. Однако при развитии «печеночного» ГН наиболее вероятен иммунокомплексный генез его. При вирусных и алкогольных гепатитах и циррозах в крови обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, при вирусных циррозах в почках находят австралийский антиген, антитела к нему, реже — другие иммуноглобулины [Brzosko W. et al., 1974; McIntosh R., 1976]. В сыворотке крови больных алкогольным циррозом печени резко повышен уровень IgA, нередко секреторного типа [Andre F. et al., 1976] и обнаруживаются в высоком титре антитела к IgA [Wilson I. et al., 1972]; в почечных клубочках выявляется иммунолюминесценция IgA и C₃ [Nochy D. et al., 1976]. Возможна и роль нарушений клеточного иммунитета. При хроническом активном гепатите и первичном билиарном циррозе может наблюдаться инфильтрация почечной ткани малыми лимфоцитами, обнаруживается сенсibilизация лимфоцитов не только к антигенам печени, но и к мукопротеину Tamm—Horsfall, специфичному для эпителия дистальных почечных канальцев [Cochrane A. et al., 1976].

Разнообразие «печеночно-почечных связей», а также механизмов, с помощью которых пораженная печень влияет на почки, приводит к развитию различных клинико-морфологических вариантов печеночной нефропатии. Основными являются гепаторенальный синдром, ГН, печеночный гломерулосклероз, почечный канальцевый ацидоз, пиелонефрит.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ТЕЧЕНИЕ

Гепаторенальный синдром

Термин «гепаторенальный синдром» был введен в 1932 г. R. Helwig и C. Schutz для определения почечной недостаточности, развивающейся после операций на желчных путях. В последующие годы этот термин стал иногда применяться для обозначения всех сочетанных поражений почек и печени, что ли-

шало его содержания и нозологической специфики. С современных позиций гепаторенальный синдром — своеобразная, быстро прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность, развивающаяся при тяжелых поражениях печени или после операций на желчных путях. Случаи этого синдрома описаны при острых гепатитах тяжелого течения, первичных и метастатических опухолях печени, после травмы печени и операций на печени и желчных путях, при тяжелых холангитах и обтурационной желтухе различного происхождения.

В патогенезе гепаторенального синдрома основная роль отводится функциональным гемодинамическим нарушениям.

Это убедительно доказано с помощью почечной ангиографии [В. В. Серов и др., 1961; Epstein M. et al., 1970]. Патогенез гемодинамических нарушений связан с влиянием портальной гипертензии (портаторенальный рефлекс), гиповолемией и активацией ренин-ангиотензиновой системы. На основании изучения почечной и системной гемодинамики у лиц с хроническими заболеваниями печени F. Tristani и соавт. (1967) выделили два варианта гепаторенального синдрома: 1) с нормальным артериальным давлением, нормальным общим периферическим сопротивлением, сниженным сердечным индексом, гиповолемией и снижением почечного сосудистого сопротивления в ответ на внутривенное введение декстрана; 2) более тяжелый, со сниженным артериальным давлением и общим периферическим сопротивлением, нормоволемией, увеличенным сердечным индексом и отсутствием эффекта после введения декстрана.

Морфологические изменения в почках при гепаторенальном синдроме минимальны и обнаруживаются как при вскрытии, так и в крайне немногочисленных биопсийных исследованиях, что еще раз подтверждает функциональный, гемодинамический характер этого синдрома. В наших наблюдениях (11 вскрытий и 2 биопсии, исследованные, как и остальные 36 случаев, о которых речь пойдет ниже, В. А. Варшавским и Л. А. Куприяновой на кафедре патологической анатомии I ММИ) обнаруживалась лишь дистрофия тубулярного эпителия и умеренно выраженный склероз клубочков, интерстициальной ткани и сосудов [Николаев А. Ю., 1978]. В 1 случае наблюдалась клубочковая люминесценция IgA, IgM и IgG, что ранее не описывалось.

Гепаторенальный синдром при циррозе печени чаще всего развивается спонтанно, иногда — после кровотечения из варикозно расширенных вен, парацентеза, применения больших доз натрийуретиков.

Предвестниками этого синдрома у больного циррозом печени являются снижение почечного кровотока, гипоальбуминемия, тенденция к артериальной гипотонии, умеренная гипонатриемия. У 16 наблюдавшихся нами больных одним из ранних признаков гепаторенального синдрома было нарастание экскреции с мочой трансаминазы — органоспецифического почечного фермента [Николаев А. Ю., 1977].

Клинически этот синдром характеризуется сочетанием почечной недостаточности с нарастающей печеночно-клеточной не-

достаточностью (хотя гипербилирубинемия наблюдается далеко не всегда) и портальной гипертонией.

Развернутый гепаторенальный синдром проявляется олигурией, падением фильтрационной функции почек, прогрессирующей азотемией необычной структуры (высокий азот мочевины крови в сочетании с умеренной гиперкреатининемией), гипонатриемией, которая не связана с потерей натрия (наоборот, суточная экскреция его резко падает), а обусловлена скорее гипергидратацией и нарушением метаболизма клеток. Концентрационная функция почек нарушается не так резко. Сохраняется артериальная гипотония, несмотря на высокую гиперренинэмию, нарастающую параллельно снижению клубочковой фильтрации. Нередко присоединяются гиперкалиемия, гипохлоремический алкалоз. Протеинурия, изменения в мочевом осадке обнаруживаются редко.

Прогноз при гепаторенальном синдроме и циррозе печени крайне неблагоприятен, особенно при выраженной гипонатриемии и быстро нарастающей азотемии. Смертность достигает от 76 [Balddus W. et al., 1964] до 87% [Reynolds T., 1974]. У большинства больных летальный исход наступает спустя 1—4 нед после появления азотемии; иногда она может длиться до 6 мес.

Мы наблюдали гепаторенальный синдром у 17 больных (у 11 — с циррозом печени, у 5 — с циррозом-раком печени, у 1 — с острым вирусным гепатитом тяжелого течения). У всех больных обнаруживались олигурия, умеренная артериальная гипотония, гипонатриемия, быстро нарастающая азотемия. Изменения в анализах мочи обнаружены у 8 из 17 больных и были минимальны. У большинства больных выявлена высокая гипериммуноглобулинемия А с тенденцией к нарастанию по мере прогрессирования почечной недостаточности. Приводим описание гепаторенального синдрома при циррозе печени.

Больной Х., 26 лет (рис. 35). Последние 8 лет злоупотреблял алкоголем. В 1976 г. появилась желтуха, присоединился асцит. При лапароскопии выявлен мелкоузловой цирроз печени. При поступлении в клинику состояние средней тяжести. Выраженный асцит. АД 105/70 мм рт. ст. Анализ крови: Нб 160 мг/л, СОЭ 18 мм/ч, общий билирубин 42,8 мкмоль/л, альбумины 36 г/л, протромбиновый индекс 61%, АСТ 21,8 ммоль, АЛТ 50 единиц, иммуноглобулины: А — 11 г/л, М — 4,45 г/л, G — 24 г/л, натрий 120 ммоль/л, креатинин 0,074 ммоль/л, азот мочевины 3,06 ммоль/л. Анализ мочи: относительная плотность 1,017—1,025, белка и изменений в осадке нет. КФ 1,7 мл/с, экскреция натрия 3,7 г/сут. После небольшого кровотечения из варикозных вен пищевода уменьшился диурез (до 600 мл), появилась азотемия (азот мочевины 7,1 ммоль/л). В последующие дни на фоне повторного профузного пищеводного кровотечения отмечалось нарастание азотемии (азот мочевины 14,9 ммоль/л), гипонатриемии (натрий 116 ммоль/л), печеночно-клеточной недостаточности (альбумины 28 г/л, АСТ 44 ммоль, АЛТ 133 единицы), энцефалопатии. Обнаружены умеренная гипотония (90/60 мм рт. ст.), декомпенсированный метаболический алкалоз. Комплексной терапией (большие дозы преднизолона, L-ДОФА) удалось вывести больного из прекомаатозного состояния, однако сохранились олигурия, асцит, нарастала почечная недостаточность (креатинин крови 0,26 ммоль/л, клубочковая фильтрация 0,25 мл/с, экскреция натрия 1,9 г/сут). Протеинурии, изменений в осадке мочи не обнаружено.

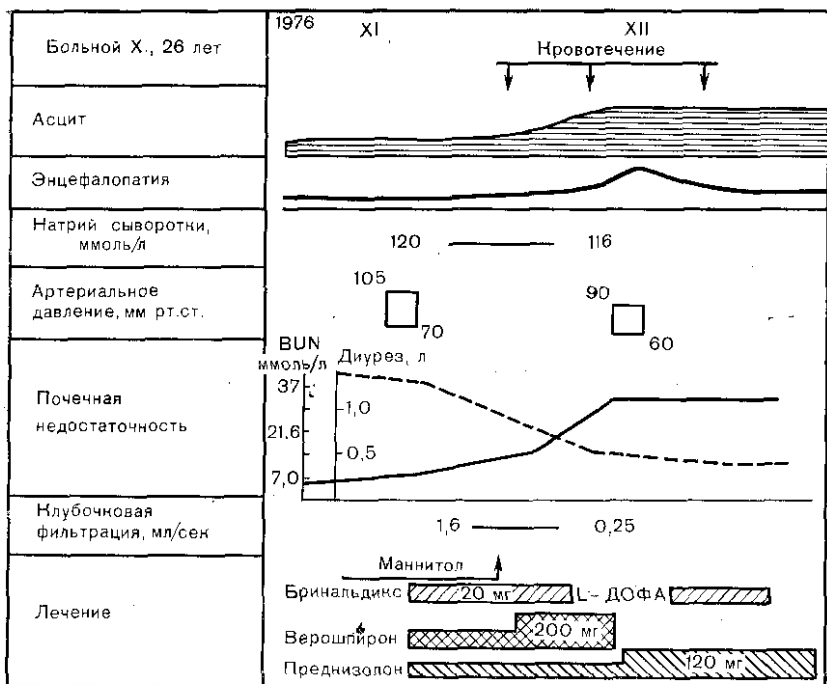


Рис. 35. Гепаторенальный синдром у больного алкогольным циррозом печени.

Диуретического эффекта от внутривенного введения маннитола не было. Смерть наступила через 7 нед после поступления в клинику, на 20-й день после появления азотемии при явлениях печеночной и почечной недостаточности.

Клинический диагноз: алкогольный мелкоузловой цирроз печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Гепаторенальный синдром.

На вскрытии клинический диагноз подтвердился. При микроскопии почечной ткани обнаружены очаговый склероз клубочков, умеренно очаговое расширение мезангия, зернистая дистрофия канальцевого эпителия. Очаговый склероз стромы. При иммуногистохимическом исследовании выявлена очаговая гломерулярная фиксация иммуноглобулинов (А, М, G).

Данное наблюдение свидетельствует о возможности развития фатального гепаторенального синдрома при отсутствии значительной желтухи. При этом может обсуждаться провоцирующая роль кровотечения в патогенезе почечной недостаточности. Характерна неэффективность применения больших доз преднизолона, маннитола, L-ДОФА: хотя удалось значительно уменьшить энцефалопатию, почечная недостаточность продолжала быстро прогрессировать.

Из 17 наблюдавшихся нами больных 16 умерли спустя несколько недель после появления азотемии. У больной с острым гепатитом отмечалось полное обратное развитие гепаторенального синдрома (рис. 36).

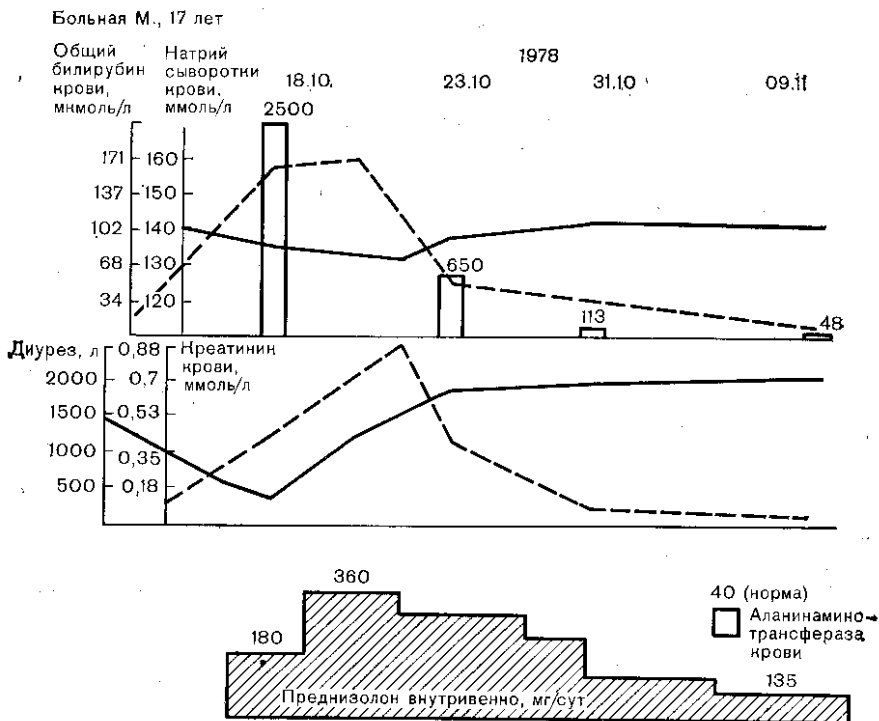


Рис. 36. Обратное развитие гепаторенального синдрома у больной острым вирусным гепатитом.

В хирургической практике этот синдром чаще всего осложняет заболевания желчных путей (острый холецистит, острый холангит, опухоли панкреодуоденальной зоны). По данным А. Я. Пытеля (1962), гепаторенальный синдром после операций на желчных путях развивается в 18% случаев. При этом в отличие от подобного синдрома при циррозе печени наблюдается корреляция между тяжестью почечной недостаточности и степенью холестаза: если при неосложненном остром холецистите нарушение функции почек, как правило, является минимальным и обратимым, то при обтурационной желтухе с гипербилирубинемией более 171 мкмоль/л смертность от уремии достигает 2,2—6,8% [Пытель А. Я., 1962; Dawson J., 1965].

Ведущую роль в патогенезе нарушений почечной гемодинамики отводят эндотоксину — липополисахариду грамотрицательных кишечных бактерий, вызывающему почечную вазоконстрикцию и индуцирующему внутрисосудистую коагуляцию. Установлено, что при обтурационной желтухе усилено всасывание эндотоксина из кишечника и снижена фибринолитическая активность крови [Bailey M., 1976; Wilkinson S. et al., 1978].

В развернутой стадии гепаторенального синдрома у больных обнаруживается портальная и периферическая эндотоксинемия, снижение числа тромбоцитов крови, фрагментация эритроцитов, при ангиографическом исследовании почек — спазм и микротромбозы почечных артерий. При гистологическом исследовании отмечается отложение фибрина в почечных клубочках и перитубулярных капиллярах, часто в сочетании с некрозом эпителия извитых канальцев. При обтурационной желтухе в отличие от гепаторенального синдрома при циррозе печени нередко обнаруживаются клинико-лабораторные проявления острого канальцевого некроза: резкая олигурия, изостенурия, гиперкальциемия, увеличение экскреции с мочой натрия и лизоцима, гематурия, протеинурия, цилиндрурия. Однако, несмотря на большую выраженность клинико-морфологических проявлений, гепаторенальный синдром при обтурационной желтухе характеризуется большей обратимостью и лучшим прогнозом, чем при циррозе печени.

Лечение гепаторенального синдрома. Полное обратное развитие гепаторенального синдрома наблюдается при спонтанном восстановлении функции печени, при включении в кровоток (трансплантации) здоровой печени [Iwatsuki S., 1973]. По наблюдениям М. Корпель и соавт. (1969), почки больных с этим синдромом начали нормально функционировать, будучи пересаженными больным, у которых отсутствовал цирроз печени. Очевидно, лечение при гепаторенальном синдроме должно быть в первую очередь направлено на уменьшение печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Снижение влияния портальной гипертензии на почечный кровоток может быть достигнуто наложением портокавального анастомоза, что в нескольких случаях резко улучшило состояние больных [Schroeder E. et al., 1970; Fisher I. et al., 1976]. Многие авторы отмечают эффективность внутривенной реинфузии асцитической жидкости после ее предварительной ультрафильтрации дробным методом или путем наложения хронического перитонеально-венозного (перитонеально-югулярного) шунта Левена [Le Veep H. et al., 1974; Gerke G., 1979]. При этом выключение порторенального рефлекса сочетается с механической декомпрессией и увеличением плазматического объема. Быстрое внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия, альбумина, декстрана с целью уменьшения гиповолемии менее эффективно.

Для предупреждения прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности необходимо корректировать нарушения со стороны электролитного и белкового обмена: устранить гипокальциемию и гипоальбуминемию, уменьшить аммониемию. Нередко энцефалопатия уменьшается после внутривенного введения хлорида калия, ограничения белка в диете и стерилизации толстого кишечника. Подавление грамотрицательной флоры несвязывающимися из желудочно-кишечного тракта антибиотиками

широкого спектра действия (мономицин, полимиксин В) уменьшает образование аммиака (из мочевины) и эндотоксина — медиатора почечной вазоконстрикции. Назначение внутрь солей желчных кислот (таурохолат натрия) может уменьшить всасывание эндотоксина [Bailey M., 1976]. Однако использование «невсасывающихся» антибиотиков — аминогликозидов требует осторожности, так как при длительном применении они все же могут вызывать нефротоксический эффект, проникая в кровь. При наличии признаков печеночной прекомы показано присоединение больших доз глюкокортикоидных гормонов (преднизолон внутривенно 200—300 мг и более в сутки), проведение оксигенотерапии. Целесообразно использование барокамеры — эффективного средства для борьбы с гепаторенальной гипоксией, являющейся патогенетической основой гепаторенального синдрома. В связи с тем что гипонатриемия при данном синдроме носит относительный характер, введение солей натрия нецелесообразно и даже опасно.

Надежных средств, непосредственно улучшающих почечный кровоток при гепаторенальном синдроме, до настоящего времени не имеется. Для нейтрализации медиаторов почечной вазоконстрикции предложены антирениновые препараты — бета-блокаторы, ингибитор ангиотензина — саралазин, катехоламины: адреналин, допамин, метараминол, однако обнадеживающих результатов не получено. Преходящее увеличение диуреза и клубочковой фильтрации наблюдается после применения октапрессина.

Симптоматическое лечение при гепаторенальном синдроме направлено на увеличение диуреза, снижение азотемии, компенсацию водно-электролитных нарушений. Прием жидкости и поваренной соли должен быть ограничен. Сложным является вопрос о возможном использовании диуретиков при указанном синдроме. Применение натрийуретиков может уменьшить и без того сниженный почечный кровоток за счет усиления гиповолемии и активации ренин-ангиотензиновой системы [Wilkinson S. et al., 1978]. Кроме того, большие дозы фуросемида усугубляют гипокалиемию и могут быть гепатотоксичны. Целесообразно применять средние дозы фуросемида (лазикс) или урегита в сочетании с внутривенным введением декстрана, альбумина, концентрированной асцитической жидкости под контролем уровня ренина крови, при необходимости присоединяя антирениновые препараты (бета-блокаторы). Для профилактики гипокалиемии желательно сочетать натрийуретики с внутривенным введением хлорида калия, так как калийсберегающие препараты (спиронолактоны), действующие на уровне дистальных канальцев, малоэффективны в связи с тем, что при гепаторенальном синдроме почти весь натрий реабсорбируется в проксимальных канальцах [Vesin P., 1962]. Хороший диуретический эффект отмечается при назначении больным с этим синдромом антагониста антидиуретического гормона — диметилхлортетра-

циклина [Martin et al., 1977]. Осмотические диуретики могут применяться при гепаторенальном синдроме, но осторожно, с учетом их гиповолемического действия. Маннитол наиболее эффективен для профилактики и лечения этого синдрома при обтурационной желтухе.

При развернутом гепаторенальном синдроме может использоваться перитонеальный или гемодиализ. Однако удовлетворительные результаты лечения гемодиализом получены лишь в отдельных случаях; у большинства больных он малоэффективен и быстро приводит к тяжелым осложнениям [Parsons V. et al., 1975; Wilkinson S. et al., 1978].

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

При хронических заболеваниях печени у 10—20% больных обнаруживается стойкий мочево́й синдром. Изменения в моче обычно умеренно выражены, однако могут наблюдаться массивная гематурия, НС, иногда в сочетании с гипертонией, нехарактерной для заболеваний печени без мочевого синдрома, и с ХПН. В наших наблюдениях стойкий мочево́й синдром (протеинурия или эритроцитурия) выявлен у 40 из 293 больных; при алкогольных поражениях печени он обнаруживался существенно чаще, чем при вирусных (соответственно в 19 и 12% случаев).

У больных с вирусной этиологией заболевания печени нефрит нередко сочетается с длительно персистирующей НВ_s-антигемией и клубочковой фиксацией австралийского антигена — НВ_sAg-нефрит.

Данные о распространенности НВ_sAg-нефрита (т. е. о частоте нефрита у носителей НВ_s-антигена с поражением печени) противоречивы. Это обусловлено тем, что НВ_sAg-нефрит обнаруживается, как правило, у больных с латентным поражением печени, при персистирующем хроническом гепатите, который далеко не всегда диагностируется. В связи с этим привлекают внимание данные о частоте обнаружения австралийского антигена в ткани почек больных иммунокомплексным ГН неясной этиологии, до 31—56% случаев [Brzosko W. et al., 1974; Conte I. et al., 1975], клубочковая фиксация НВ_s-антигена у этих больных, как правило, не сопровождалась персистирующей антигемией в отличие от типичного НВ_sAg-нефрита.

Очевидно, какой-то другой механизм обуславливает развитие нефрита при хроническом активном гепатите. При этом варианте нефрита антигемия и клубочковая фиксация НВ_s-антигена отмечаются редко [Kohler P. et al., 1974], и, хотя почти у 50% больных ХАГ выявляются органоспецифические противопочечные антитела, зависимости между их обнаружением и наличием нефрита не отмечено.

Получены данные об участии в патогенезе нефрита при ХАГ нарушений клеточного иммунитета.

При «алкогольном» ГН иммунологические нарушения опосредуются, очевидно, с участием IgA, содержание которого в сыворотке значительно повышено (в наших наблюдениях в среднем 4,81 г/л, при норме в среднем 2,0 г/л), что часто сочетается с гломерулярной его люминесценцией. В связи с этим вызывают интерес данные Zinneman H. (1969, 1975), Chen и соавт. (1975, 1976) о том, что IgA входит в состав антител к алкогольному гиалину (тельцам Мэллори) — специфическому маркеру алкоголизма, и данные N. Kanagasundaram (1977) об обнаружении алкогольного гиалина в составе гломерулярных иммунных комплексов.

Морфологические изменения в почках соответствуют картине ГН. А. Patek и соавт. (1951) впервые обнаружили при циррозе печени пролиферативные изменения в клубочках почек по типу диффузного интракапиллярного нефрита. В дальнейшем при изучении результатов вскрытий, а затем и биопсий при циррозе печени были описаны экстракапиллярный ГН с полулуниями, мембранозный и пролиферативный ГН с уточнением картины ГН, развивающегося как при вирусных циррозах и гепатитах, так и при алкогольных поражениях печени.

При «вирусном» нефрите морфологически чаще выявляют мембранозный ГН [Combes V. et al., 1971], реже — мембранозно-пролиферативный ГН и фибропластический нефрит. В наших наблюдениях (10 случаев: 1 вскрытие, 9 биопсий) у 3 больных был диагностирован мезангиопролиферативный, у 1 — мезангиокапиллярный, у 3 — фибропластический нефрит; у 3 больных выявлены минимальные мезангиальные изменения.

В составе иммунных комплексов, фиксированных на БМ (субэпителиально или субэндотелиально), в мезангиуме выявляются НВ₂-антигены, иммуноглобулины, комплемент, реже фибрин. По нашим наблюдениям, гломерулярная фиксация иммуноглобулинов (G, M, реже A) отмечалась в 7 из 9 случаев, электронно-плотные депозиты — в 5 из 6.

Нефрит при алкогольных поражениях печени гистологически характеризуется изменениями по типу мембранозно-пролиферативного нефрита или гломерулосклероза, близкого по морфологической картине к диабетическому, с мезангиальными депозитами, содержащими IgA и C₃.

В наших наблюдениях (20 случаев: 2 вскрытия, 18 биопсий) у 9 больных был выявлен мезангиопролиферативный, у 1 — мезангиомембранозный, у 6 — фибропластический нефрит, у 4 больных были диагностированы минимальные гломерулярные изменения. При иммуногистохимическом анализе гломерулярная фиксация иммунных комплексов была обнаружена в 13 из 17 случаев, в 6 — выявлена клубочковая люминесценция IgA.

При нефрите в сочетании с ХАГ биопсия выявляет картину мембранозного, мембранозно-пролиферативного, интерстици-

ального нефрита; в некоторых случаях обнаруживаются изменения по типу очагового волчаночного нефрита [Silva H., 1965].

По нашим данным (5 биопсий), у 1 больного был диагностирован мезангиомембранозный нефрит, у 1 — мезангиопролиферативный, у 1 — фибропластический, у 2 — выявлены минимальные изменения. Гломерулярная фиксация IgG и мезангиальные депозиты были выявлены во всех случаях.

Полученные нами данные о высокой частоте обнаружения гломерулярных депозитов и клубочковой люминесценции иммуноглобулинов подтверждают иммунокомплексный генез печеночного нефрита. При этом электронно-микроскопический анализ почечной ткани выявляет специфичные для цирроза печени изменения, не зависящие от его этиологии. В БМ и в мезангиальном матриксе обнаружены плотные включения в виде черных частиц, непрерывной формы диаметром 100 нм и округлых пластинчатых телец диаметром от 300 до 800 нм.

Следует отметить, что у многих больных циррозом печени признаки поражения почечных клубочков обнаруживаются без каких-либо клинико-лабораторных проявлений нефропатии (так называемый печеночный гломерулосклероз). I. Bloodworth и соавт. (1959) более чем у половины больных циррозом печени выявили очаговый склероз клубочков (ни у одного из больных не было мочевого синдрома, гипертонии, азотемии). S. Rapraet и соавт. (1958) указывают на большое сходство гломерулосклероза при заболеваниях печени с диабетическим гломерулосклерозом. H. Sakaguchi и соавт. (1965), E. Fisher и соавт. (1968) выявили очаговый гломерулосклероз и при биопсии почки: при световой микроскопии клеточная пролиферация не была выражена; при электронно-микроскопическом и люминесцентном анализе обнаружены депозиты в мезангиуме и в БМ капилляров клубочков, а также гломерулярная фиксация гамма-глобулина. Выявив аналогичное поражение клубочков при остром вирусном гепатите, остром алкогольном гепатите, а также при экспериментальном циррозе печени, вызванном четыреххлористым углеродом, H. Sakaguchi и соавт. (1964, 1965) предложил такой тип гломерулосклероза называть печеночным, а не цирротическим, высказав предположение об его иммунокомплексном генезе. G. Richef и соавт. (1978) обнаружили печеночный гломерулосклероз с мезангиальными депозитами, содержащими IgA, IgG и C₃, у 33 из 51 больного алкогольным циррозом печени, в отсутствие каких-либо клинических и лабораторных проявлений нефропатии. Авторы расценили эти изменения как субклинический иммунокомплексный ГН. Из 7 наблюдавшихся нами больных циррозом печени без протеинурии и почечной недостаточности у 3 были выявлены клубочковая очаговая люминесценция IgM и IgG и мезангиальные депозиты. Очевидно, морфологические изменения в почечных клубочках опережают клинические проявления печеночного неф-

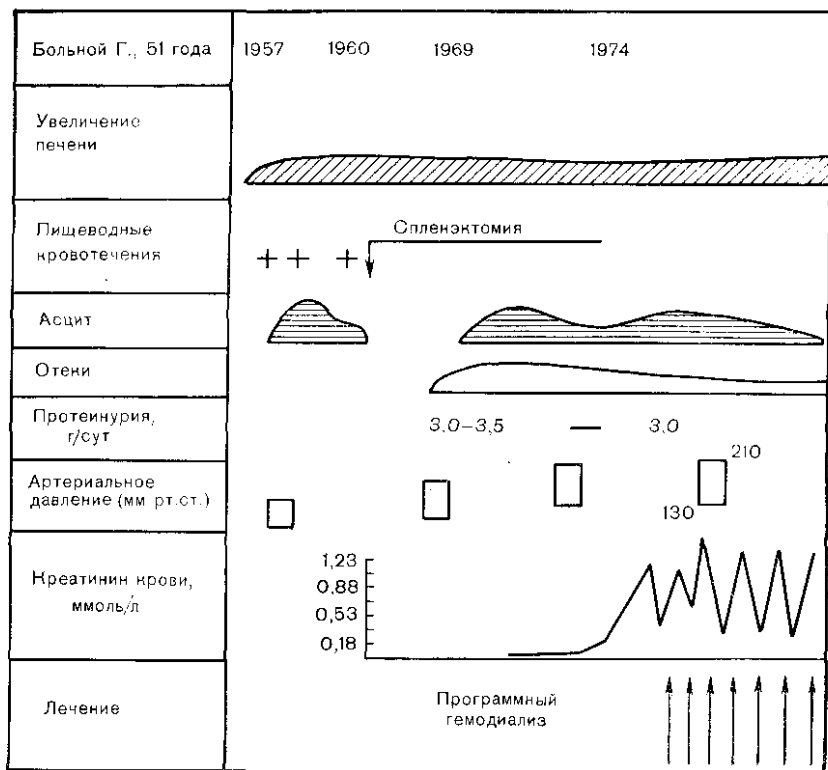


Рис. 37. Течение ГН у больного вирусным циррозом печени с антигемией.

рита, что позволяет говорить о двух стадиях его развития — доклинической и клинической. Доклиническая стадия печеночного нефрита характеризуется необильным отложением мезангиальных иммунных комплексов, липофусцинозом и повышением фагоцитарной и лизосомальной активности мезангиальных клеток.

Клиническая картина ГН при заболеваниях печени в определенной степени зависит от этиологии. Нефрит при вирусных заболеваниях печени, по нашим данным, встречается в 12% случаев, протекает с выраженной клинической симптоматикой и, как правило, проявляется НС, нередко в сочетании с высокой гипертензией, даже злокачественной. Описаны исходы HB_eAg -нефрита в терминальную почечную недостаточность с последующей трансплантацией почки [Kniesser M. et al., 1974]. Возможно и обратное развитие нефрита с исчезновением HB_e -антигенов из периферической циркуляции и гломерулярных иммунных комплексов [Hirschel B. et al., 1977]. Среди наблюдавшихся нами больных вирусным циррозом печени и

хроническим гепатитом у 6 был латентный нефрит, у 5 — НС с высокой гипертензией; признаки ХПН наблюдались у 7 больных.

Больной Г., 51 года. (рис. 37). В 1957 г. были обнаружены увеличение печени и селезенки, асцит. В последующие годы наблюдались повторные кровотечения из варикозных вен пищевода. Поставлен диагноз цирроза печени. После спленэктомии в 1960 г. состояние улучшилось. В 1969 г. появились отеки на голенях, обнаружены изменения в моче (белок 3 г/сут, микрогематурия). В дальнейшем при нарастании протинурии развились массивные отеки, асцит, присоединился гипертонический синдром. В 1974 г. резко усилилась слабость, на фоне тяжелого гипертонического синдрома (АД до 240/130 мм рт. ст.) начались приступы удушья, обнаружены явления почечной недостаточности.

При поступлении кожные покровы бледные, отеки на голенях. Край печени выступает на 2 см из-под реберной дуги. АД 210/110 мм рт. ст., анемия (Hb 90 мг/л), азотемия (креатинин 1,23 ммоль/л, клубочковая фильтрация 0,05 мл/с), протинурия (3 г/сут), НВ₂-антигенемия (титр 1:4), гипергаммаглобулинемия (33,5%), гиперферментемия (АЛТ 57 единиц). В связи с нарастающей уремией начато лечение программным гемодиализом, с помощью которого удалось снизить азотистые шлаки, однако по-прежнему сохранялся тяжелый гипертонический синдром. В феврале 1975 г. после очередного 35-го гемодиализа наступила смерть при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

Клинический диагноз: вирусный цирроз печени, НВ₂-антигенемия. Хронический ГН нефротического типа (фибропластический вариант) в стадии терминальной почечной недостаточности (анемия, азотемия, гипертензия). На вскрытии обнаружен цирроз печени смешанного типа. При гистологическом исследовании почечной ткани — картина фибропластического нефрита.

При алкогольных поражениях печени нефрит встречается чаще, чем при вирусных, протекает преимущественно по типу гематурического нефрита, значительно реже проявляется НС [Sakaguchi H., 1968; Nochy D., 1976], характеризуется относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. Мы обнаружили нефрит при алкогольных поражениях печени в 19% случаев. При этом почти в половине случаев наблюдался нефрит гематурического типа и лишь в 3 — нефротического. У 13 из 20 больных мы обнаружили значительное повышение уровня IgA в сыворотке крови. Гипертонический синдром и почечная недостаточность при «алкогольном» нефрите были менее резко выражены, чем при «вирусном» нефрите. Мы лишь в одном случае наблюдали нарастание явлений почечной недостаточности, развитие терминальной уремии.

Больной О., 53 лет (рис. 38). Длительно злоупотреблял алкоголем. В начале 1977 г. появилась слабость, живот увеличился в объеме. Были обнаружены асцит (при парацентезе удалено 11 л асцитической жидкости), увеличение печени, умеренная желтуха, изменения в моче. На фоне симптоматической терапии исчез асцит, нормализовался билирубин крови, однако в течение последующего года сохранились микрогематурия и азотемия (креатинин 0,49—0,27 ммоль/л). Для уточнения характера нефропатии переведен в клинику.

При поступлении: субиктеричность склер. АД 170/90 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову: 21/11—16/8—11 см. Анализ крови: Hb 112 мг/л, л. $6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 33 мм/ч, тромбоциты $153,5 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 0,088 г/л. Общий билирубин 8,5 мкмоль/л, альбумины 46 г/л, креатинин 0,24 ммоль/л. Иммуноглобулины: А — 4 г/л, М 2,08 г/л, G 21,6 г/л, комплемент 20 единиц. Анализ

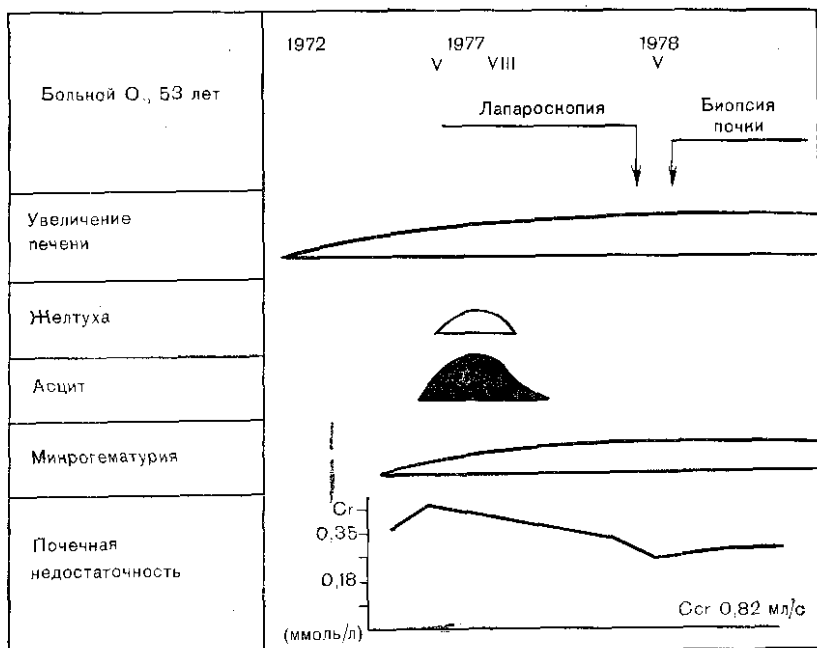


Рис. 38. Течение ГН у больного алкогольным циррозом печени.

мочи: относительная плотность 1,006—1,010, белок 0,475 ‰ (1 г/сут), эритроциты до 20 в поле зрения, лейкоциты 1—2 в поле зрения. КФ 0,81 мл/с. Лапароскопия и биопсия печени: крупно-мелкоузловой цирроз печени. Портальная гипертензия. Пункционная биопсия почки — картина фибропластического нефрита с интерстициальным компонентом. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено яркое линейное свечение IgA на БМ капиллярных петель.

Нефрит при ХАГ встречается, по данным S. Mistlis и соавт. (1968), в 7% случаев, а по мнению A. Read и соавт. (1963), — значительно чаще: в 20% случаев, проявляется латентным, гипертоническим, реже нефротическим вариантом, часто сочетается с почечным канальцевым ацидозом. Мы наблюдали 5 случаев нефрита при ХАГ: у 2 больных — был нефрит нефротического типа, у 3 — латентного, у 1 больной наблюдались признаки ХПН.

Дифференциальная диагностика сводится к выяснению этиологии нефрита. Во всех случаях ГН, особенно при наличии у больного признаков хронического алкоголизма или при обнаружении НВ₃-антигенемии, надо исключить возможность предсуществующего поражения печени. При гематурии наряду с первичными (острый постстрептококковый нефрит, болезнь Берже) и вторичными (геморрагический васкулит, узелковый периартериит) иммунокомплексными ГН важно помнить об «алкогольном» нефрите.

Лечение «печеночного» нефрита. Выбор схемы лечения «печеночного» нефрита определяется клиническим вариантом, морфологическими особенностями ГН, а также состоянием печени. В литературе имеются единичные работы о лечении «печеночного» ГН преднизолоном [Combes В., 1971], азатиоприном, циклофосамидами [Knieser M. et al., 1974]. Мы считаем, что при нефротическом и смешанном вариантах «печеночного» ГН мембранозного, мезангиопролиферативного и мезангиокапиллярного типа показана терапия иммунодепрессантами и антикоагулянтами. При значительной фибропластической трансформации (часто обнаруживаемой, по нашим данным), а также при фокальных мезангиальных изменениях без выраженной пролиферации применение иммунодепрессантов нецелесообразно. Учитывая гепатотоксичность больших доз преднизолона, азатиоприна, циклофосамида, перед их назначением необходимо оценить функциональную способность печени. Лечение антикоагулянтами также требует большой осторожности, противопоказано при нарушениях белково-синтетической функции печени, варикозном расширении вен пищевода. Нестероидные противовоспалительные средства (метиндол, бруфен), широко применяемые в нефрологии, противопоказаны при циррозе печени: они могут индуцировать гепаторенальный синдром снижая почечный кровоток [Reynolds T. et al., 1976], в больших дозах гепатотоксичны.

При относительно доброкачественных латентном и гематурическом вариантах «печеночного» ГН применение иммунодепрессантов не показано. Могут использоваться препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил, плаквенил). Лечение проводится длительно, под контролем состояния печени, преломляющих сред глаза и лейкоцитов крови. При симптоматической терапии «печеночного» нефрита необходимо исключить гепатотоксические гипотензивные средства (амиазин, изобарин, долегит, ганглиоблокаторы), с осторожностью применять бета-блокаторы, которые могут уменьшить почечный кровоток. При декомпенсированном циррозе печени следует избегать назначения диуретиков тиазидного ряда, так как они могут увеличить амониемию.

ПИЕЛОНЕФРИТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Острый пиелонефрит часто осложняет цирроз печени и особенно характерен для алкогольной его этиологии. Н. Edmondson и Т. Reynolds (1966), изучив клиническую картину и данные вскрытия у 2689 больных алкогольным циррозом печени, обнаружили пиелонефрит у 105 (3,9%), из них у 87 больных — острый. У 20 больных при отсутствии нефролитиаза и сахарного диабета диагностирован апостематозный нефрит с двусторонним папиллярным некрозом, быстро нарастающей почечной

недостаточностью и летальным исходом. По нашим данным, частота пиелонефрита при заболеваниях печени достигает 2,8% случаев (обнаружен у 8 из 293 больных, в том числе у 3 — апостематозный нефрит). В этом аспекте представляют интерес наблюдения W. Pawlinszyn и соавт. (1974), выявивших при алкогольных поражениях печени значительное повышение титров антител к нефропатогенным штаммам *E. coli* и *B. proteus*.

ПОЧЕЧНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ

Своеобразная хроническая парциальная канальцевая недостаточность — почечный канальцевый ацидоз (ПКА) — нередко осложняет заболевание печени. ПКА проявляется неспособностью выделять кислую мочу, связан с нарушением канальцевого ацидогенеза. Полный ПКА встречается при ХАГ и первичном билиарном циррозе в 30% случаев, протекает с яркими метаболическими нарушениями: гипохлоремическим ацидозом, гипокалиемией и гипокальциемией, повышенной экскрецией с мочой кальция, остеомаляцией, нефрокальцинозом [Read A., 1963; Golding P., 1970], нередко сочетается с другими системными проявлениями ХАГ и первичного билиарного цирроза печени, особенно часто — с синдромом Сьегрена, и, вероятно, обусловлен иммунологическими механизмами.

Неполный, латентный ПКА выявляется только после специальных нагрузочных тестов, обнаруживается существенно чаще, чем полный ПКА, — у 41—47% больных с декомпенсированным циррозом печени [Oster I. et al., 1975; Charmes I. et al., 1976], связан, вероятно, со снижением экскреции и избыточной проксимальной реабсорбцией натрия.

Латентный ПКА, как и печеночный гломерулосклероз, относится к наиболее часто встречающимся вариантам печеночной нефропатии. По мнению G. Richet (1978), неполный ПКА связан с печеночным гломерулосклерозом: прогрессирование последнего приводит к снижению почечного синтеза натрийуретического фактора, т. е. к нарушению натрийуреза, что способствует развитию латентного ПКА. Клиническая значимость неполного ПКА при заболеваниях печени не изучена. Некоторые авторы [Casey T. et al., 1965; Gabuzda G. et al., 1966] предполагают, что латентный ПКА ухудшает прогноз основного заболевания, усугубляя гипокалиемию и внутриклеточный ацидоз, увеличивая аммониемию.

Дальнейшее изучение различных вариантов поражения почек при заболеваниях печени имеет не только практическое, но и определенное теоретическое значение, так как может расширить представления о патогенезе заболеваний печени, почечной гемодинамике, патогенезе ОПН, этиологии ГН.

ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ БЕРЕМЕННЫХ

Токсикозы беременных относятся к заболеваниям, возникающим во время беременности и, как правило, проходящим после ее окончания или прерывания (роды, аборт). Для ранних токсикозов характерно возникновение их в I триместре беременности. Поздний токсикоз обычно наблюдается в III триместре беременности и редко — во II.

Частота позднего токсикоза, по данным разных авторов, различна. При этом большинство авторов учитывают лишь его тяжелые формы — нефропатию и эклампсию. Так, по Н. С. Бакшееву (1972), эта патология составляет 3,5—3,6%, а по И. М. Туовой и Л. А. Могучевой (1972) — 6,5%. Отмечено, что частота позднего токсикоза беременных в определенной степени зависит от метеорологических и климатических условий. Максимальное повышение заболеваемости приходится на зимне-весенний период. В структуре причин материнской смертности поздний токсикоз занимает второе место, уступая первое место кровотечениям. Перинатальная детская смертность при позднем токсикозе беременных составляет 5,14% [Мучнев Г. С., Фролова О. Г., 1979].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой международной классификации токсикозов беременных не имеется. Наиболее распространено деление позднего токсикоза по клиническим признакам на четыре формы: водянку, нефропатию, преэклампсию и эклампсию беременных. Эти формы рассматриваются как различные стадии одного и того же патологического процесса. Зарубежные авторы, главным образом английские и американские, приведенную классификацию значительно упрощают, различая лишь две клинические формы токсикоза — преэклампсию и эклампсию. Существует много сторонников обозначения позднего токсикоза беременных общим термином «нефропатия беременных» [Вовси М. С., 1960; Попов И. Г., 1965; Ратнер Н. А., 1972, и др.].

В последнее время принято различать «сочетанный токсикоз» при его развитии на фоне таких заболеваний, как хронический нефрит, гипертоническая болезнь, пороки сердца, сопровождающиеся повышенным артериальным давлением (аортальная недостаточность, коарктация аорты) и «чистый токсикоз», возникший у здоровой беременной. Польские ученые И. Барон и А. Бернардчикова (1956) в свою очередь предложили назвать чистый токсикоз — «первичным», а сочетанный — «вторичным». Основанием для такого разделения токсикозов послужили накопившиеся наблюдения, свидетельствующие о

существенном различии в клиническом течении и исходах сочетанного, или вторичного, и чистого, или первичного, токсикоза (собственно токсикоза). Течение и исход сочетанного токсикоза для матери и плода значительно хуже. Нефропатию беременных принято делить на три степени тяжести. При этом границей между формой легкой и средней тяжести считаются артериальное давление 155/90 мм рт. ст. и протеинурия 0,6 г/л, между формой средней тяжести и тяжелой — соответственно 180/100 мм рт. ст. и 5 г/л [Бакшеев Н. С., 1972].

Кроме того, в настоящее время принято различать «претоксикоз», характеризующийся асимметрией артериального давления на руках с разницей, превышающей 10 мм рт. ст., или «синдромом вегетативной лабильности», когда асимметрия устанавливается при перемене положения лежа и сидя (даже если исходное давление является нормальным), а также если давление на правой и левой височной артериях отличается более чем на 5 мм рт. ст. Претоксикоз характеризуется и другими признаками: положительной пробой на гидрофильность тканей (Мак-Клюра — Олдрича), наличием протеинурии, значительным против нормы увеличением массы тела.

ПАТОГЕНЕЗ

Существует более 30 теорий, объясняющих наступление позднего токсикоза, однако многие из них в настоящее время полностью утратили свое научное значение и представляют лишь исторический интерес (например, инфекционная теория и др.).

В последнее время причиной, составляющей патогенетическую основу позднего токсикоза, считают иммунологический конфликт между матерью и плодом [Петров-Маслаков М. А., Климец И. И., 1969; Birkeland S., 1979, и др.]. Возникновению иммунологической теории способствовал ряд причин. К их числу относятся разработка проблемы несовместимости материнской крови и крови плода по резус-фактору и другим антигенам кровяных клеток, обнаружение сходства морфологических изменений в плаценте при токсикозе с гистологической картиной отторжения почечного трансплантата [Robertson W., 1967]. Кроме того, оказалось, что повторные гемотрансфузии в анамнезе, индуцирующие, как считают, иммунологическую толерантность, статистически достоверно уменьшают как риск отторжения почечного трансплатата, так и частоту позднего токсикоза [Feeneу I. et al., 1977]. Показано, что антитела к ткани плаценты, почек, печени в крови беременных с поздним токсикозом обнаруживаются значительно чаще, чем у здоровых беременных. При этом сенсибилизация с образованием аутоиммунных антител по отношению к тканям последа, почек, печени сопровождается особенно тяжелым течением токсикоза.

Следует отметить, что при позднем токсикозе не обнаруживается явных признаков нефрита с антителами к гломерулярной БМ. Однако в последние годы появились сообщения [Pet-russo O. et al., 1974] о выявлении очаговых гломерулярных отложений антител. В связи с этим можно допустить, что тяжелые формы позднего токсикоза существенно влияют на морфологическую структуру почек и вызывают атипичную гистологическую картину нефрита [Wardle E., 1978]. В эксперименте у беременных животных введение антипочечного γ -глобулина не вызывает Масуги-нефрит (как у небеременных), а индуцирует характерные для позднего токсикоза морфологические изменения [Sims E., 1970].

При иммунологическом конфликте в организме матери развиваются реакции, сопровождающиеся выделением таких физиологически активных веществ, как ацетилхолин, серотонин, гепарин, гистамин и др. Особого внимания заслуживает гистамин, являющийся необходимым для благополучного исхода беременности. Наши исследования показали, что у больных с поздним токсикозом при усугублении тяжести заболевания наблюдается нарастание уровня гистамина и снижение активности гистаминазы [Ванина Л. В. и др., 1971]. Если иммунологический конфликт рассматривается как «пусковой механизм» развития заболевания, то дальнейшее течение токсикоза со всей убедительностью разъясняет неврогенная концепция, основанная на учении И. П. Павлова о нервизме. На роль центральной нервной системы в возникновении позднего токсикоза беременных указывает значительное нарастание частоты самой тяжелой его формы — эклампсии в период Великой Отечественной войны. Особенно отчетливо это наблюдалось во время блокады Ленинграда. В период особенно сильных воздушных налетов и артиллерийских обстрелов частота эклампсии у рожениц значительно возросла и сразу же резко снижалась при наступлении затишья в военных действиях [Беккер С. М., 1964]. В Москве частота заболеваний эклампсией с 0,4% в 1941 г. увеличилась до 2,6% в 1942 г. [Павлова Л. С., 1948; Власов-Денисов В. Н., 1954; Александровский В. С., 1955, и др.].

Объективно отклонения со стороны центральной нервной системы выявляются еще задолго до появления клинических симптомов токсикоза при кажущемся полном благополучии, на основании получения аномальных ЭЭГ [Новиков Ю. И., 1973].

В литературе появились сообщения об участии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в возникновении и развитии нефропатии беременных [Макацария А. Д., Мельникова А. П., 1978; McKay D., 1972; Page P. et al., 1972]. Физиологически протекающая беременность является фоном для возникновения синдрома ДВС [Vonnag J., 1977]. Увеличение концентрации фибриногена, факторов II, VII, VIII, IX, X и снижение фибринолитической активности особенно выраже-

ны в III триместре беременности. Процессы гиперкоагуляции сочетаются с увеличением объема внеклеточного компонента крови, затрудненным венозным оттоком крови и вазоконстрикцией.

Считается, что при позднем токсикозе клиническую симптоматику обуславливает гипоксия жизненно важных органов (почки, печень, мозг) и плаценты, связанная с генерализованным спазмом артериол и их облитерацией фибриновыми микротромбами [McKay D., 1972]. В почках при эклампсии находят окклюзии гломерул, их приводящих и отводящих артерий фибриновыми свертками. Особенно значительные изменения при тяжелых формах позднего токсикоза отмечаются в сосудах мозга (микротромбы, паренхиматозные кровоизлияния, инфартные размягчения мозговой ткани), чем объясняются клинические симптомы, характерные для эклампсии: судорожные припадки, явления менингизма, мозговая кома, внезапная смерть.

Выше отмечалось, что для позднего токсикоза характерна вазоконстрикция, как системная, так и почечная, выявляемая при ангиографии [Burden R., 1979], которая ведет к развитию гипертонии с повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Считают, что главная роль при этом принадлежит такому мощному прессорному агенту, как ренин [Brown I., 1963]. Наряду с усилением продукции почками ренина (признаком этого является гиперплазия ЮГА почек) осуществляется экстраренальный его синтез в плаценте и матке [Skinner S., 1968]. Кроме того, в плаценте обнаруживается активный медиатор вазоконстрикции — серотонин — и синтезируются регуляторы почечного кровотока — простагландины [Demers L., 1976; Hodari A., 1967].

Заслуживают особого внимания данные многих авторов [Aber G., 1978; Burden R., 1979], указывающие на большое сходство гистологических и ангиографических изменений в почках при тяжелых формах позднего токсикоза и ОПН у беременных. На этом основании предполагается, что большинство случаев ОПН относится к особому клиническому варианту позднего токсикоза, характеризующемуся наиболее выраженной диссеминированной и почечной внутрисосудистой коагуляцией в сочетании с тяжелой микроангиопатической гемолитической анемией, умеренной протеинурией без гипертонии.

В последнее время появились сообщения о неспецифичности клинико-морфологических проявлений позднего токсикоза, который сближается с гемолитико-уремическим синдромом [Kipps-Smith P., 1975] и с поражением почек у некоторых женщин, применявших пероральные контрацептивы, содержавшие эстрогены [Schoolwerth A., et al., 1976; Segonds A. et al., 1979].

Таким образом, на основании многочисленных взглядов на причину развития позднего токсикоза беременных возникли суждения о полипатогенетическом его происхождении [Иванов И. П., 1971; Грищенко В. И., 1977]. При этом этиологию и

патогенез позднего токсикоза пока еще можно представить лишь в общих чертах. Эта проблема нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Водянка беременных (*hydrops gravidarum*). Водянка является начальной формой позднего токсикоза беременных. Общее состояние беременной при водянке не нарушается и только в тех случаях, когда отеки сильно выражены, возникают жалобы на чувство тяжести, быструю утомляемость, повышенную жажду. Артериальное давление остается в пределах нормы или даже несколько ниже ее. В глазном дне лишь иногда находят явления ретинального отека. Диурез обычно снижен. При значительных отеках, особенно быстро развивающихся, может наблюдаться резко выраженная олигурия (200—250 мл). У 50% беременных, страдающих водянкой, наблюдается умеренная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом и фрагментацией эритроцитов в сочетании с незначительным уменьшением числа тромбоцитов [Burden R. et al., 1979] и гипопротейнемия. В моче могут обнаруживаться следы белка, как и при нормально протекающей беременности. Нередко отмечается уменьшение экскреции хлоридов с мочой по сравнению с нормой.

Диагноз «чистой» водянки обычно не представляет трудностей. Отеки любой степени, не исчезающие в горизонтальном положении (в отличие от гипостатических отеков беременных), следует рассматривать как водянку беременных. После родов диурез усиливается и в течение 2—3 дней водянка исчезает. При сочетанном токсикозе (водянка беременных и заболевание почек или сердца) отеки возникают в более ранние сроки и носят стойкий характер.

Применение функциональных почечных и кардиальных проб, обнаружение других симптомов сердечной или почечной недостаточности помогают уточнению диагноза.

Нефропатия беременных (*nephropathia gravidarum*). Нефропатия чаще возникает у первобеременных, при многоплодной беременности, при беременности, осложненной пузырным заносом. Нефропатия в одних случаях развивается на фоне предшествовавшей ей водянки, в других — без начальной стадии позднего токсикоза. Для нефропатии беременных характерна классическая триада симптомов: отеки, протеинурия и артериальная гипертензия. Иногда при нефропатии выражены не три, а два из этих симптомов: гипертензия и отеки, гипертензия и протеннурия, отеки и протеинурия.

В отличие от водянки беременных при нефропатии основным симптомом являются не отеки, а артериальная гипертензия, которая в тяжелых случаях может достигать 200/150 мм рт. ст. и даже выше. По этому симптому определяется и сте-

пень тяжести заболевания (три степени — см. раздел «Классификация»). Нередко наблюдается неравномерное повышение (асимметрия) артериального давления.

Одновременно с отмеченными симптомами в начале появляется следовая, а затем по мере развития токсикоза, значительная протеинурия (обычно в пределах 3—6 г/сут) неселективного типа и цилиндрурия. Другие форменные элементы в осадке мочи, как правило, не выявляются или обнаруживаются в небольшом количестве. Относительная плотность мочи высокая. КФ и эффективный почечный плазмоток снижены, реабсорбция осмотически свободной воды и натрия усилена. При массивной протеинурии может развиваться НС с обширными отеками, гипоальбуминемией, диспротеинемией, гиперхолестеринемией.

Гистологически нефропатия (по данным биопсии почек) характеризуется минимальными изменениями при светооптическом исследовании: гиперплазией эндотелиальных и мезангиальных клеток, дистрофией эпителия извитых канальцев. При электронно-микроскопическом анализе наблюдаются вакуолизация цитоплазмы эндотелиальных и мезангиальных клеток, умеренная деформация отростков подоцитов при интактной гломерулярной БМ, обнаруживаются типичные для нефропатии депозиты фибрина, локализованные внеклеточно и в клетках мезангия [Thomson D. et al., 1972].

Следует отметить, что в последние годы клиника и течение нефропатии подверглись существенным изменениям. По данным И. П. Иванова (1971), в настоящее время стало значительно больше так называемых стертых форм токсикоза, при которых довольно слабо выражены его основные симптомы и менее постоянной стала классическая триада нефропатии.

Особого внимания заслуживают сочетанные формы нефропатии. Симптомы сочетанной нефропатии выявляются обычно в более ранние сроки беременности — во II триместре — и отличаются тяжестью, торпидностью и длительностью течения. Поэтому появление, например, артериальной гипертензии и протеинурии ранее 20—30-й недели беременности может указывать на поражение почек. Отсутствие в анамнезе почечной патологии не исключает ее, так как латентные и стертые формы заболевания нередко выявляются во время беременности, когда возрастает нагрузка на почки. Установлено, что ГН болеет 0,1—0,2% беременных, а частота гестационного пиелонефрита достигает 3—10% [Шехтман М. М., 1980]. Разграничение первичной и сочетанной нефропатии нередко представляет большие трудности. Для первичной нефропатии в отличие от сочетанной нехарактерны гипостенурия, гематурия, цилиндрурия (особенно восковидные цилиндры и макрогематурия).

Гипертоническая болезнь встречается у 1—3,8% беременных [Ильин И. В. и др., 1978], которые нередко о своем заболевании узнают при первом осмотре в женской консультации. Артериальное давление уже в начале беременности приобре-

тает тенденцию к повышению. Однако на 15—16-й неделе оно снижается, что объясняется депрессорным влиянием сформировавшейся к этому времени плаценты, представляющей собой своеобразный артериовенозный шунт и депо крови. В дальнейшем (с 22—23-й недели) артериальное давление нарастает и к сроку родов достигает особенно высокого уровня (180—200/100 мм рт. ст.). При тяжелой гипертонической болезни особенно часто присоединяется нефропатия беременных. При этом во IIА стадии гипертонической болезни почти у каждой второй беременной наблюдается нефропатия. Во IIБ стадии не происходит снижения артериального давления в период плацентации и эти больные редко донашивают беременность.

Преэклампсия (pre eclampsia). Для преэклампсии характерно наряду с нарастанием классической триады симптомов нефропатии присоединение новых признаков: у больных возникают головная боль, ощущение тяжести в области лба и затылка, бессонница, апатия, заторможенность, иногда бред и галлюцинации. Появляется расстройство зрения: «пелена» перед глазами, мелькание «мушек», иногда потеря зрения. В ряде случаев наблюдается «соляренный комплекс»: боли в подложечной области, тошнота, рвота (на почве поражения солнечного сплетения, кровоизлияния в печень).

Состояние преэклампсии может продолжаться 3—4 дня. Однако встречается случаи, когда стадия преэклампсии бывает кратковременной и остается незамеченной. Поэтому тяжелую форму нефропатии, протекающую с высоким артериальным давлением (200/120 мм рт. ст. и выше), колоссальными отеками, массивной протеинурией, относят к преэклампсии.

Эклампсия (eclampsia). Эклампсия является последней стадией развития позднего токсикоза и возникает обычно на фоне преэклампсии или нефропатии. Термин «эклампсия» (от греч. eclampsis — вспышка) означает внезапность этого заболевания. По времени наступления различают эклампсию беременных (20—25%), рожениц (около 60%) и послеродовую (15—20%). Течение эклампсии делят на три периода: продромальный, судорожный и выздоровление. Продромальный период характеризуется усилением головной боли, появлением беспокойства, нарастанием артериального давления, ухудшением зрения, увеличением протеинурии. При этом имеет значение не столько число симптомов, сколько степень их тяжести.

Каждый припадок эклампсии продолжается 1—2 мин и складывается из четырех периодов: 1) предсудорожный период (мелкие подергивания мышц лица, век); 2) период тонических судорог (всей скелетной мускулатуры); 3) период клонических судорог (бурное судорожное подергивание мышц лица, туловища, верхних и, в меньшей степени, нижних конечностей); 4) период разрешения припадков (коматозное состояние с постепенным возвращением сознания; при этом сохраняется амнезия). Число припадков бывает разным — от 1—2 до 10—15 и более.

Также различны по продолжительности могут быть и промежутки между припадками. При современных условиях лечения эклампсии число припадков обычно не превышает 1—2.

В редких случаях наблюдается так называемая эклампсия без судорог, когда больная впадает в длительное коматозное состояние без предшествующих припадков. Это наиболее тяжелой и опасная форма эклампсии.

Диагностика эклампсии обычно не представляет трудностей, но в ряде случаев возникает необходимость дифференцировать ее от уремической комы, диабетической комы, синдрома Морганьи — Эдемса — Стокса. Прогноз зависит от числа припадков эклампсии и ухудшается в связи с возникновением осложнений: отек легких, кровоизлияние в мозг, отслойка нормально расположенной плаценты, ОПН, послеродовой психоз. Важное прогностическое значение имеет диурез. При последующих беременностях эклампсия рецидивирует, по данным К. Н. Жмакина (1979), в 3,4% случаев.

Летальность при эклампсии составляет 5—9%, мертворождаемость — 13—19% [Беккер С. М., 1970]. Среди перенесших эклампсию у 20,2% в дальнейшем наблюдаются отклонения со стороны функции почек и у 17,9% — развитие гипертонической болезни.

По Е. М. Тарееву (1958), возможны следующие исходы эклампсии: смерть в остром периоде, переход в хроническое заболевание (гипертоническую болезнь, в том числе злокачественную, или реже, в хронический нефрит), возвращение к исходному хроническому нефриту или гипертонической болезни и, наконец, полное выздоровление. G. Aber (1978) сообщил, что более чем у 50% женщин, перенесших тяжелые формы позднего токсикоза, длительно (до 2 лет) при отсутствии каких-либо клинических проявлений сохраняются гиперплазия гломерулярных клеток, иммунолюминесценция C₃ в корковых артериолах и нарушения почечной гемодинамики (по данным почечной ангиографии). У больных с наиболее выраженными нарушениями почечной гемодинамики при дальнейшем наблюдении закономерно присоединяется гипертонический синдром.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Профилактика позднего токсикоза основывается на следующих принципах: 1) раннее обращение беременной в женскую консультацию; 2) строгое соблюдение правил общей гигиены, гигиены труда (с учетом законодательства по охране здоровья беременных) и диеты; 3) систематическое и тщательное наблюдение за беременной в консультации и при патронажных посещениях; 4) своевременное выявление и рациональное лечение предшествующих эклампсии стадий позднего токсикоза; 5) тщательное выявление таких хронических заболеваний, как ГН, пиелонефрит, гипертоническая болезнь.

В литературе приводится современная концепция лечения токсикоза беременных с учетом патофизиологических механизмов развития этого осложнения. Так, Т. Lippert (1979) считает, что лечение начальной формы позднего токсикоза (водянка беременных) предусматривает соблюдение постельного режима, диеты, богатой белками, и применение седативных препаратов. Диуретики при этой степени тяжести токсикоза не показаны, так как способны вызвать еще большее нарастание гиповолемии и нарушение электролитного баланса. При лечении тяжелого токсикоза (нефропатия) следует соблюдать три основных принципа: 1) своевременная профилактика перехода в эклампсию с помощью интенсивного лечения седативными и противосудорожными препаратами; 2) ликвидация гиповолемии, гипопротейнемии, повышенного периферического сопротивления, нормализация почечного кровотока; 3) выбор наиболее щадящего способа родоразрешения. Эти же принципы необходимо соблюдать и при лечении эклампсии, при которой, кроме того, производят urgentное родоразрешение. С. Binet и Н. Schaefer (1979) из противосудорожных и седативных средств наиболее часто применяют диазепам, дигидробензперидол, сульфат магния, ларгактил, люминал, в качестве гипотензивных — резерпин, гидралазин, клонидин, блокаторы α -адренорецепторов. Отмечают положительные результаты использования антикоагулянтов и оксигенотерапии. Для инфузионной терапии у беременных с эклампсией рекомендуют реомакродекс, концентрированную плазму, 20% раствор альбумина. При этом подчеркивается необходимость постоянного контроля за функциональным состоянием почек, показателями КЩС и свертывающей системы крови.

В литературе также приводятся предварительные результаты лечения тяжелого позднего токсикоза антикоагулянтами (прямыми и непрямыми), антиагрегантами, гемодиализом и перитонеальным диализом [Treblin W., 1979], предлагается использование антирениновых препаратов (β -блокаторов) и простагландина E [Aber G., 1978]. Однако некоторые из этих новых способов лечения позднего токсикоза беременных нуждаются в дальнейшем изучении с учетом интересов матери и плода.

Глава 14

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Лекарственная, аналогичная сывороточной, болезнь относится к группе острых системных васкулитов неинфекционного иммуноаллергического генеза. Иммунологически характеризуется появлением в биологических жидкостях и тканях антител

к лекарству, его метаболитам, денатурированных ими тканям и др., морфологически — более или менее распространенным воспалительно-некротическим поражением артериол мелкого и среднего калибра, набуханием и отеком стромы в одном, нескольких или многих органах и системах организма. Изменения в сосудах и тканях стромы рассматриваются как проявление гиперергической реакции немедленного или замедленного типа с фиксацией в них иммунных комплексов, в образовании которых принимают участие лекарства.

Как самостоятельная нозологическая форма лекарственная болезнь впервые была охарактеризована Е. А. Аркиным в 1901 г., сывороточная болезнь — С. Pirquet и В. Schick в 1905 г.; они признаны идентичными W. Longcope в 1943 г. и Е. М. Тареевым в 1955 г., предложившим расценивать сывороточную болезнь как частный случай лекарственной болезни.

Несмотря на значительное разнообразие симптоматики, клинические проявления лекарственной болезни отличаются определенной стереотипностью, что и до настоящего времени служит достаточно надежным критерием ее выявления. Специфических лабораторно-инструментальных тестов, имеющих решающее значение для диагностики этой болезни пока не существует. Известное диагностическое значение имеет появление эозинофилов в крови и некоторых других биологических жидкостях.

Среди больных лекарственной болезнью преобладают лица в возрасте 20—60 лет, профессия которых нередко связана с использованием лекарств. В клинической картине заболевания выделяют два основных варианта: 1) лекарственная болезнь типа сывороточной; 2) лекарственный анафилактический шок.

Болезнь, как правило, начинается достаточно остро с лихорадки, поражения кожи и слизистых оболочек, гемо-, артро- и лимфаденопатии, гепатолиенального синдрома, серозитов и других признаков васкулита при лекарственной болезни типа сывороточной или внезапно с падения артериального давления при лекарственном анафилактическом шоке.

Поражение почек при этом заболевании может возникать по типу диффузного гломерулита, распространенного васкулита почек или так называемого интерстициального нефрита, а также их разнообразных сочетаний. Кроме того, почки могут поражаться вторично, как, например, при иммунной лекарственной гемолитической анемии, лекарственном анафилактическом шоке, ретроперитонеальном фиброзе, лекарственной кристаллурии и др. Экспериментальных форм этого типа поражений почек пока нет из-за отсутствия модели истинно лекарственной болезни у лабораторных животных.

Особенности сывороточно-вакцинного нефрита были выделены в начале XX столетия, медикаментозно-аллергического нефрита — в 30—40-е годы на примере так называемой сульфаниламидной почки, которая и до настоящего времени является

Классическим примером медикаментозно-аллергического поражения этого органа. В последние два десятилетия внимание клиницистов привлекают поражения почек при иммунологических реакциях больных на другие, более современные, медикаменты — антибиотики, производные пипразолона, фенотиазина, галолитов и т. п. [Вегнер В., Рector F., 1976].

Среди 5500 лиц, страдающих лекарственной болезнью, находившихся под нашим наблюдением в отделении лекарственной патологии в течение 10 лет и специально отобранных в других лечебно-профилактических учреждениях, у 4979 (90,5%) имелись различные синдромы лекарственной болезни типа сывороточной и у 521 (9,5%) — анафилактический шок. Клинически выраженные признаки поражения почек были у 748 (15%) больных лекарственной болезнью типа сывороточной, у единичных больных после лекарственного анафилактического шока и практически у всех умерших от него. Морфологические признаки поражения почек рассмотрены соответственно у 75 и 100 умерших от каждой формы лекарственной болезни.

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ТИПА СЫВОРОТОЧНОЙ

К настоящему времени известны различные клинические варианты поражения почек, возникающие вследствие сенсибилизации организма к лекарствам. Наиболее частыми из них считаются ГН различной степени выраженности, более или менее распространенный васкулит почек, диффузный или очаговый интерстициальный нефрит и тубулопатии. Та или иная более узкая клиничко-морфологическая характеристика каждого отдельного случая медикаментозно-аллергического поражения органа оказалась значимой лишь относительно, так как локализация иммунных поражений не ограничивалась узкими рамками отдельных структурных элементов почки — гломерул, нефронов, сосудистой сети, интерстиция. Четкое разграничение поражений подобных структур имеет важное значение, однако в клинических условиях возможно пока еще редко.

Медикаментозно-аллергические поражения почек обычно претерпевают обратное развитие вплоть до полного выздоровления. В более редких случаях, при рецидивировании лекарственной болезни или продолжении приема лекарства-антигена, они прогрессируют вплоть до развития ОПН или ХПН.

Поражение почек при лекарственной болезни типа сывороточной проявляется олигурией, протеинурией, изменениями характера мочевого осадка и показателей функционального состояния почек. В настоящее время накапливаются данные о прижизненной морфологической характеристике этих поражений и учете показателей более тонких иммунологических сдвигов. Методы рентгенодиагностики, связанные с необходимостью применять высокоанатигенные контрастные вещества значи-

тельно меньше пригодны для распознавания заболевания почек при лекарственной болезни.

Олигурия вплоть до истинной анурии продолжительностью от нескольких часов до 6 сут [Schrier R. et al., 1966] может быстро привести к острой, угрожающей жизни почечной недостаточности. При этом относительная плотность мочи после удаления из мочевого пузыря и верхних отделов мочевыводящих путей дошкокового экскрета снижается до 1,005—1,010, быстро нарастает азотемия (в наших наблюдениях — до 1,35 г/л). Как и при любой острой уремии, при медикаментозно-аллергической нефропатии повышается преимущественно фракция остаточного азота. Другие показатели ОПН, в частности креатинин, изменяются меньше. В более редких случаях возможен полиурический вариант ОПН.

У части больных одновременно с олигоанурией повышалось артериальное давление (до 200/120 мм рт. ст.). Возникновение гипертонии иногда сопровождалось острой сердечной недостаточностью с тахикардией, ритмом галопа, отеком легких, водяной полостей и т. п.

Протенурия бывает различной величины — от следов до 18% в наших наблюдениях. Одновременно с белком в осадке мочи часто обнаруживаются гиалиновые цилиндры. Другие разновидности цилиндров (эритроцитарные, зернистые) появляются в нем лишь в случае развития васкулита почек или иммуно-некротического нефроза, а так же при сочетании медикаментозно-аллергического нефрита с предшествующим хроническим ГН или пиелонефритом.

В ряде случаев имели место микрогематурия измененными эритроцитами и образование клеточных цилиндров. Микрогематурия в большинстве случаев была преходящей и исчезала гораздо ранее других проявлений нефропатии.

Изменений глазного дна в легких, быстро обратимых случаях медикаментозно-аллергического нефрита не встречается. В случаях более тяжелого и затяжного течения этого заболевания они возникают по общим закономерностям.

Иммунологическая природа поражений почек при лекарственной болезни обычно устанавливается по клиническим признакам — одновременности появления лихорадки, сыпи, эозинофилии или агранулоцитоза и других, бесспорно аллергических, признаков. Особенно затруднительным для правильной оценки при лекарственной болезни бывает избирательное поражение почек в виде как бы немотивированной олиго- или анурии. Подобный вариант течения лекарственной болезни пока еще, как правило, доступен лишь ретроспективной диагностике, как это имело место и в единичных наших наблюдениях.

Поражение почек при лекарственной болезни может быть подтверждено данными исследования биоптата почки с обработкой препаратов обычными или флюоресцирующими красителями, а также результатами иммунологических исследований

сывотки и клеток крови. В биоптатах почек выявляют показатели наличия лекарственно-зависимых антител, связанных с основными мембранами клубочков или канальцев, а в сыворотке крови — циркулирующих антител, реагирующих с БМ клубочков или канальцев здорового человека, а также обезьян.

Аналогично любому другому синдрому поражение почек при лекарственной болезни протекает циклически. При этом, помимо стадии олигурии и анурии, выделяют стадию восстановления диуреза и питуитринрезистентной полиурии, а также стадию остаточных явлений, в которой более или менее длительно констатируются признаки неполноценности деятельности почек, чаще всего в виде гипостенурии при пробе с сухождением. В стадии полиурии, по данным литературы и нашим наблюдениям, и без применения мочегонных количество выделяемой мочи может достигать 3—5 л в сутки и даже больше. Резистентность полиурии к питуитрину подтверждает ее сугубо почечную природу. Обычно вначале восстанавливается функция клубочков, позднее — через 1—2 мес — канальцев. Протеинурия исчезает в срок от нескольких дней до 2—3 мес. Неделями может сохраняться лейкоцитурия, неустраняемая антибиотиками. В стадии полиурии может возникать лихорадка, зависящая, как и лейкоцитурия, вероятно, от активности восстановительных процессов в почках [Swann R., Merrill J., 1953].

До сравнительно недавнего времени было принято полагать, что медикаментозно-аллергический нефрит при лекарственной болезни, возникнув остро, продолжается 2—3 нед и даже в тяжелых случаях, за редким исключением, заканчивается выздоровлением в связи с высокой способностью ткани почек к регенерации. Однако некоторые исследователи и раньше указывали на далеко не всегда «невинный» характер поражения почек при лекарственной болезни.

ОПН была ближайшей причиной смерти 14 из 75 больных, умерших от лекарственной болезни. Лишь у 4 из них имелось предшествующее заболевание почек. Изменения в почках у этих 14 больных были наиболее выраженными и заключались в следующем. Макроскопически почки не были

уменьшены: масса их составляла 150—170 г каждая, размеры $\frac{13 \times 6 \times 1}{14 \times 5 - 8 \times 4}$ см.

Капсула снималась легко, за исключением случаев сочетания лекарственного и хронического нефрита, когда почки выделялись из капсулы с некоторым трудом. В 66 (88%) случаях почки были дряблы, в 9 (12%) — несколько уплотнены. Поверхность почек в 69 случаях была гладкой, в 6 — мелкозернистой. Внешне она была без особенностей, за исключением полнокровия в 1 случае и обширных кровоизлияний в ткань и капсулу почек — в 2 других, сочетавшихся с медикаментозной апластической анемией. На разрезе ткань почек была серого или бледно-коричневого цвета и выбухала над капсулой. Размеры коры почек были в пределах нормы или уменьшены до 0,5 см. Границы коры и мозгового слоя у всех умерших были нечеткими, смазанными. Слизистая оболочка лоханок и мочевыводящих путей была бледной, блестящей, иногда полнокровной и с мелкими кровоизлияниями.

При микроскопическом исследовании у всех больных выявлены признаки поражения сосудов, клубочков, канальцев и интерстициальной ткани, особенно тяжелые в 14 случаях, обусловленных преобладающим поражением почек. Несмотря на некоторые различия в деталях, микроанатомические изменения

были однотипны и сводились к следующему. Часть клубочков была некротизирована полностью или частично (рис. 39). Вокруг них отмечалась массивная воспалительная инфильтрация гистиоцитами и эозинофильными клетками, содержащая отдельные макрофагальные элементы. Единичные клубочки были гиалинизированы полностью или частично, некоторые—были лапчатыми. В ряде случаев воспалительная инфильтрация полностью разрушала капсулы Шаумлянского—Боумана, а от клубочков оставались бесструктурные участки. В подобных участках число макрофагальных элементов было увеличено. Иногда создавалось впечатление гранулематозных разрастаний. В сохранившихся клубочках имелась пролиферация нефротелия в виде полулуний. Отмечался склероз отдельных капсул с частичным сдавлением клубочков.

В эпителии канальцев обнаружены тяжелые дегенеративные изменения вплоть до отложения липоидов и некроза клеток. Иногда выявлялась атрофия эпителия извитых канальцев с расширением их просвета.

Строма почек была умеренно склерозирована, с множественными крупными воспалительными инфильтратами, состоящими из круглоклеточных элементов, гистиоцитов, плазматических клеток и большого числа эозинофилов. Местами воспалительная инфильтрация разрушала стенки канальцев.

Стенки средних и мелких артерий в коре, мозговом слое и в области лоханок были в состоянии резкого воспаления, местами некротизированы по всей окружности или имели вид гомогенной, розового цвета массы. Эндотелий сосудов слушен или в явлениями резкой пролиферации, иногда выполнял просвет сосудов, в которых встречались свежие фибриноидные пристеночные тромбы. При этом возникала более или менее резко выраженная очаговая ишемия ткани почек, сопровождавшаяся дегенерацией и слушиванием эпителия вблизи лежащих канальцев вплоть до полного закрытия их просвета и нарушения пассажа экскрета по ним.

Воспалительные инфильтраты стенок мелких сосудов также состояли из круглых элементов, плазматических клеток, значительного числа эозинофилов и единичных макрофагальных элементов. Местами воспалительная инфильтрация распространялась на окружающую сосуды ткань и разрушала их стенки. В окружности таких сосудов были видны очаги кровоизлияний.

В тканях стромы имелся значительный отек, иногда приводящий к сдавлению выводящих путей. Иногда он распространялся на стенки чашечек, лоханок и мочеточников, нарушая пассаж мочи и в этих отделах мочевыводящих путей. Этот местный и более общий стаз мочи может приводить к атрофии канальцевого эпителия, включая петли Генле и проксимальные изви-



Рис. 39. Некротизированный клубочек почки с массивной инфильтрацией гистиоцитами и эозинофилами вокруг при лекарственной болезни типа сывороточной, вследствие сенсibilизации к бутадииону. $\times 100$.

тые каналы, повышению концентрации выделяемых почками лекарств или их метаболитов с выпадением в осадок их кристаллов, например сульфаниламидов или мочевой кислоты при лечении бутадионом, и усугублению иммунологического процесса. Предположение о воспалительной природе подобных изменений в бессосудистой строме почек в настоящее время пересматривается. Если подобный уростатический нефрит приводил к повышению давления внутри капсулы почки и к нарушению кровообращения внутри клубочков, создавались условия для возникновения артериальной гипертонии, что в действительности имеет место у ряда подобных больных. Наряду с этим были выявлены морфологические признаки некоторых других механизмов, усиливающих нарушение микроциркуляции в почках и тем самым усугубляющих аноксию их ткани и почечную патологию, например тромбоз мелких сосудов, закупорку канальцев белковыми массами, вокруг которых скапливалось много плазматических клеток и эозинофилов, образовывались гигантские клетки; кровоизлияния вплоть до значительных, явления межтубулярного серозного нефрита и т. п. При более продолжительном течении лекарственной болезни в почках можно было констатировать явления начального склероза.

Следовательно, при лекарственной болезни типа сывороточной в почках, как и в других органах, развиваются воспалительные и некротические изменения в клубочках, васкулиты, дегенерация эпителия канальцев, чисто механические расстройства вследствие отека ткани, кровоизлияний в них и т. п. При этом та или иная более узкая морфологическая характеристика медикаментозно-аллергического нефрита, как правило, имеет лишь относительное значение, поскольку клинико-функциональные нарушения обычно не ограничиваются узкими рамками отдельных анатомических областей ткани почки или части нефрона. В результате и возникают не столько формы изолированного, так называемого интерстициального или классического, диффузного гипертонического нефрита, но и смешанные их формы. Это сближает поражение почек при лекарственной болезни с их поражением при СКВ и узелковом периартериите.

Оценка исхода острого нефрита при лекарственной болезни должна определяться не только летальностью, но и дальнейшей судьбой людей, перенесших его. Как показали наши наблюдения, клинически у ряда больных, благополучно перенесших лекарственную болезнь с поражением почек, имелась в дальнейшем длительная протеинурия, сохранявшаяся многие месяцы, а иногда и годы, не получая должной оценки у врачей. Гистологические исследования прижизненных пунктатов ткани почек убеждают в том, что исчезновение клинических признаков поражения их еще не всегда означает одновременное восстановление их анатомической структуры. При наличии остаточных явлений лекарственной болезни в виде протеинурии или микрогематурии, а также в случае ее рецидивирования в роятен переход острого иммуномедикаментозного нефрита в хронический.

У больного У., 39 лет, при профилактическом осмотре в июле 1971 г. была выявлена туберкулома размером 1×1,2 см в области верхушки правого легкого. Ранее заболеваниями почек не страдал, изменений в моче не было. Лечение стрептомицином осложнилось обратимым анафилактическим шоком, а последующее применение туберкулостатических препаратов (ПАСК, тубазид

канамицин) и витамина В₁ — распространенным геморрагическим васкулитом с поражением кожи, почек и органов брюшной полости. Специфическая терапия была прекращена. Проведено лечение стероидными гормонами. Признаки васкулита исчезли, но остались постоянная альбуминурия (0,066—2,4%) и незаживающая язва в области левой голени.

Через 6 мес, в январе 1972 г., артериальное давление оставалось нормальным, сосуды глазного дна и функции почек — неизмененными. В ткани почек, полученной методом пункционной биопсии, выявлены неравномерное утолщение мембран, оголение капиллярных петель клубочков (некоторые из них были лишены ядер и сливались между собой), зернистая и гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев, набухание и пикринофильность стенок мелких сосудов без особых изменений в строме.

Продолжено лечение стероидными гормонами в медленно убывающих дозах (за первый год лечения больной получил около 2000 мг). Следовая протеинурия отмечалась еще в течение полугода. В дальнейшем изменения в моче не выявлялись. Язва голени закрылась. В 1973 г. туберкулема удалена оперативно.

Следовательно, у больного очаговым туберкулезом легких в фазе стойкой ремиссии лекарственная противотуберкулезная терапия послужила причиной развития распространенного сосудистого поражения с наиболее стойкими изменениями в почках.

Если малая протеинурия после острых форм лекарственной болезни сохраняется 3—4 года и более, то систематическое наблюдение позволяет в ряде случаев выявить повышение артериального давления и другие признаки хронического нефрита.

Рецидивы лекарственной болезни и иммуномедикаментозного нефрита существенно ухудшают течение болезни и способствуют развитию почечной недостаточности.

Больной К., 41 года, длительно страдал мигренью и неоднократно обследовался, но изменений в моче никогда не отмечалось. Для облегчения головной боли часто пользовался амидопирином. В возрасте 28 лет (приблизительно в 1960 г.) перенес лекарственный дерматит, ликвидировавшийся самостоятельно после прекращения, по совету врача, приема амидопирин. Исследования крови и мочи не производилось. Больной продолжал беспорядочный прием анальгетиков. В 1964 г. легкая ссадина правой кисти осложнилась поверхностным стафилококковым тромбозом и регионарным лимфаденитом. При обследовании в крови обнаружена лейкопения ($1,9 \cdot 10^9$ в 1 мл крови) и гранулопения (с. 38%, п. 3%). В моче отмечена альбуминурия (0,066%), не привлекавшая внимания врачей. Произведено лечение антибиотиками широкого спектра действия без употребления анальгетиков с хорошим эффектом: кожный процесс ликвидировался, состав крови нормализовался. Контрольные исследования мочи не производилось. В 1966 г. лечился в гематологическом отделении по поводу рецидива агранулоцитоза и пареза гортани, трактовавшихся как медикаментозные. В моче обнаружена альбуминурия до 0,99%, не учтенная в диагнозе. Лечение мигрени с этого периода проводил физическими факторами. В середине июля 1973 г. возник фурункул в области левого коленного сустава. По собственному усмотрению смазывал область гнойника пенициллиновой мазью, принимал тетрациклин и сульфадимезин внутрь в неучтенных количествах. При этом развился распространенный буллезно-геморрагический дерматит с образованием обширных язвенно-некротических очагов, потребовавший лечения в стационаре.

При обследовании, помимо признаков бесспорного лекарственного васкулита, обнаружены проявления прогрессирующей почечной недостаточности — КФ 15 мл/ч, канальцевая реабсорбция 80%, изостенурия (относительная плот-

ность мочи стойко 1,008—1,011), креатининемия до 1,05 ммоль/л, азотемия (мочевина сыворотки крови до 63,4 ммоль/л), анемия (Hb 70 г/л), лейкоцитоз и тромбоцитопения, несмотря на имевшуюся полиурию.

Возобновление протеинурии одновременно с другими признаками лекарственной болезни во время лечения относительно нетяжелых бактериальных заболеваний и достаточно благоприятное течение всего процесса позволили рассматривать поражение почек как возможный лекарственный нефрит рецидивирующего характера. Подобная оценка процесса давала основания проводить лечение большими дозами преднизолона и индивидуально подбираемыми антибиотиками, учитывая инфицированность кожи и лейкогранулопению.

Клинический диагноз: «Рецидив лекарственной болезни тяжелого течения в связи с сенсбилизацией к препаратам пиразолонового ряда, пенициллину и сульфадимезину. Буллезно-некротический дерматит и распространенный васкулит кожи с глубокими некрозами тканей в области голени и коленного сустава слева. Хронический нефрит и рецидивирующий васкулит почек с возможным острым некрозом их коры и почечной недостаточностью. Эритроцитоз, лейкоцитоз и тромбоцитопения».

Консервативная терапия эффекта не дала. По жизненным показаниям в связи с прогрессированием почечной недостаточности в течение октября 1973 г. больному произведено 13 сеансов гемодиализа. Общее состояние улучшилось, хотя функции почек не восстановились. От продолжения лечения хроническим гемодиализом пришлось отказаться в связи с тромбированием 5 шунтов, наложенных последовательно на разные сосуды конечностей (синдром атромбоцитопенической тромбопатии). Выписан для продолжения симптоматического лечения по месту жительства.

18.02.1974 г. поступил в стационар повторно в состоянии терминальной почечной недостаточности: остаточный азот сыворотки крови 85,6 ммоль/л, содержание мочевины в сыворотке крови 43,2 ммоль/л, креатинина 6,1 ммоль/л, анемия (Hb 50 г/л); с явлениями сердечной недостаточности (двусторонний асцит, анасарка, гепатомегалия) и трофическими язвами обеих голеней. 22.02. при нарастающих явлениях почечной и сердечной недостаточности наступила смерть.

При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки хронического ГН с исходом во вторично-сморщенную почку, артериальной гипертонии (гипертрофия преимущественно левого желудочка сердца — масса сердца 750 г, толщина стенки левого желудочка 2,3 см), серозно-фибринозный перикардит, двусторонний серозно-фибринозный плеврит, катаральный эзофагит, гастроэнтероколит, отек легких и мозга, двусторонний гидроторакс (1,2 л), асцит (1,5 л), анасарка. Истощение. Малокровие внутренних органов. Мегалоплазия желтого костного мозга в диафизах бедренных костей. Ишемические некрозы селезенки. Дистрофия миокарда и печени (масса ее 2,2 кг). Трофические язвы левой голени.

При гистологическом исследовании в почках выявлены атрофия многих клубочков с утолщением и гиалинозом их капсул и почти полным замещением их капиллярной сети соединительной тканью, участки фибриноидного некроза отдельных петель клубочков, пролиферация эндотелия, скопления лимфоцитов и единичных эозинофилов. В отдельных полях зрения гиалинизированные клубочки чередуются с более или менее гипертрофированными в состоянии полнокровия и набухания. Отек эндотелия, местами фибропластическая пролиферация перителлия. Канальцевый аппарат отечен, с набуханием эндотелия извитых канальцев преимущественно в проксимальных отделах. Местами протоплазма эндотелия мелкозерниста со смазанными гранулами клеток, тинкториально слабоэозинофильных. Ядра эпителии в состоянии некробиоза и некроза. В перитубулярной строме (интерстиции) встречались лимфоциты, гистиоцитарные скопления, полнокровие, стаз в сосудах, отек и набухание эндотелия.

Следовательно, патологоанатомические данные полностью подтвердили наличие у больного хронического нефрита, выявили изменения, характерные для склероза сосудов и соедини-

тельной ткани почек, а также для аллергического васкулита их ткани в виде плазматического пропитывания и фибриноидного набухания стенок мелких артерий почек. Наличие разных фаз сосудистых поражений, начиная от свежих и кончая склеротическими, позволило сделать заключение о давности процесса, его рецидивирующем характере с наличием аналогичных изменений и в прошлом.

Обнаружение подобных изменений в тканях миокарда, паренхиме печени, легких и других органов позволили рассматривать поражение почек в виде гломерулита со сморщиванием как одно из проявлений универсального сосудистого заболевания с явлениями гранулематоза.

Возникновение рецидивирующей протеинурии одновременно с другими проявлениями лекарственной болезни во время лечения относительно нетяжелых заболеваний, достаточно благоприятное течение всего процесса (длительно без гипертонии и изменений глазного дна) позволили рассматривать патологию почек как иммуномедикаментозный нефрит рецидивирующего течения. Наличие васкулитов и очагов лимфоидной инфильтрации по ходу капилляров в почках и других органах сближает эти изменения с системными сосудистыми заболеваниями, в первую очередь с системным геморрагическим васкулитом типа Шенлейна—Геноха, СКВ и узелковым периартериитом. Как и при этих заболеваниях, при лекарственной болезни типа сывороточной наблюдаются затяжные и рецидивирующие формы нефритов, особенно в случаях ее рецидивирования, а также разрастание склерозирующей грануляционной ткани в коре и интерстиции с последующим развитием вторично-сморщенной почки.

Как и в остром периоде лекарственной болезни, при хронических ее формах отмечается достаточно определенная связь ее возникновения и рецидивов, в частности нефропатии с повторным применением лекарства-антигена. Такая связь отчетливо подчеркивается уменьшением протеинурии после ликвидации других проявлений лекарственной болезни и ее рецидивированием при обострении медикаментозного заболевания. В случае отсутствия рецидивов лекарственной болезни и сопутствующего ей нефрита поражение почек подобной природы обычно прогрессирует медленно или претерпевает обратное развитие. Рецидивы лекарственной болезни и нефропатии существенно ухудшают ее течение и способствуют развитию почечной недостаточности в более короткие сроки.

Клинический диагноз хронического иммуномедикаментозного нефрита представляет определенные трудности вследствие того, что это заболевание не имеет патогномичной симптоматики. Он устанавливается по данным тщательно собранного анамнеза еще более предположительно, чем общеизвестный инфекционно-аллергический нефрит, так как протекает он менее ярко. Поэтому в настоящее время хронический нефрит имму-

номедикаментозной этиологии распознается все еще редко, так как при плохо собранном анамнезе он ошибочно принимается за заболевание почек какой-либо иной, более известной, этиологии. Больные продолжают широко пользоваться медикаментами, в том числе плохо переносимыми, что создает условия для рецидивирования лекарственной болезни и почечного процесса, а затем его перехода в хронический с последующим развитием нефросклероза и ХПН. Следовательно, лекарственная болезнь типа сывороточной должна учитываться как одна из возможных причин хронического нефрита. Правильное представление о происхождении подобных заболеваний позволяет предупреждать нагрузочное лечение больных в дальнейшем и обеспечивать их выздоровление в подобных случаях.

Особого упоминания при лекарственной болезни заслуживает НС. В настоящее время все большее подтверждение получает представление о том, что только интоксикация или инфекция не может объяснить многих случаев этого синдрома. Морфологически в биоптатах или посмертных препаратах ткани почек в ряде случаев лекарственной болезни выявлены дистрофические изменения избирательно эпителия канальцев, достигавшие иногда степени липоидного или некротического некроза.

У некоторых больных в подобных случаях методом иммунофлюоресцентной микроскопии хорошо очищенных линейных срезов ткани почек были выявлены иммуногамма-глобулины и диметилноксифенилпенициллоилгаптены в зонах БМ канальцев [Baldwin D., 1968]. Авторы связывают патогенез подобной нефропатии с антигенной перестройкой БМ и эпителия канальцев в сенсibilизированном организме при повторном введении антигена.

Клинически НС при лекарственной болезни выражается чаще всего отеками и протеинурией (в наших наблюдениях до 12%), реже — диспротеинемией, гиперлипидемией и гиперлипидурией, цилиндрурией вплоть до восковидных. Сочетание подобных изменений с другими, хорошо известными проявлениями лекарственной болезни облегчает правильную оценку НС. Крайне редко подобный синдром бывает изолированным, что делает его распознавание весьма затруднительным.

Зависимости НС при лекарственной болезни от сенсibilизации к какому-либо одному препарату или производным одной химической группы соединений пока не установлено, возможно, из-за сравнительно малого числа подобных наблюдений.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Вовлечение в процесс почек при медикаментозном анафилактическом шоке обусловлено, как полагают, резким снижением кровяного давления вследствие реакции антиген — антитело

немедленного типа и иммунными процессами, аналогичными тем, которые лежат в основе аллергических реакций почек иного происхождения.

В послешоковом периоде поражения почек могут развиваться двумя путями. Первый, несомненно наиболее общий и очевидный, связан с резким падением кровяного давления, значительным замедлением почечного кровотока и уменьшением клубочковой фильтрации. Этот путь характеризуется быстрым восстановлением скорости фильтрации и способности почек выделять мочу при восстановлении почечного кровотока. Клинические наблюдения подтверждают, что нарушения функции почек, имеющиеся при гипотонии, чаще всего являются обратимыми. Второй, более патогномичный для медикаментозного анафилактического шока, путь связан с реакцией антиген — антигеном замедленного типа, происходящей в строме почек на БМ канальцев, клубочков, в стенках сосудов и интерстиции почек. Возникающая в послешоковом периоде ОПН характеризуется изостенурией, сопровождающейся ежедневным увеличением концентрации мочевины крови, при адекватном клубочковом давлении. Восстановление концентрационной способности почек в течение нескольких дней приводит к снижению содержания азота в крови.

Изучение функционального состояния почек у 20 больных (10 женщин и 10 мужчин в возрасте 16—62 лет), поступивших под наблюдение в течение от нескольких минут до нескольких (4—6) часов от начала развития шокового состояния позволило установить, что после острого периода его имеются достаточно разнообразные признаки расстройства деятельности почек. Это преходящая олигурия, протеинурия (до 0,24‰), микрогематурия, цилиндрурия и лейкоцитурия, появление эпителиальных клеток в осадке мочи, а также повышение содержания мочевины в сыворотке крови до 25 ммоль/л и другие признаки ОПН. Оказалось, что подобные изменения появляются не только после тяжелого, но и (в меньшей степени выраженности) легких форм медикаментозного шока.

Последовательное наблюдение больных, перенесших лекарственный анафилактический шок, позволило проследить эволюцию начальных, очевидно в основном сосудистых, изменений в более стойкие расстройства. Примером может служить следующее наблюдение.

Больная П., 54 лет, длительно страдала ревматизмом в неактивной фазе, ревматическим митральным пороком сердца в стадии компенсации. В последние годы профилактически получала бициллин. 7.03.80 г. через 15 мин после очередной инъекции бициллина-5 в дозе 600 000 ЕД потеряла сознание, АД не определялось. Поставлен диагноз «лекарственный анафилактический шок вследствие сенсibilизации к бициллину». Немедленно введено 90 мг преднизолона внутримышечно, 1 мл 0,1% раствора адреналина подкожно, 10% раствор хлорида кальция внутривенно. Состояние больной несколько улучшилось: восстановилось сознание, АД стабилизировалось на показателях 100/60 мм рт. ст., однако оставались выраженная одышка и чувство стесне-



Рис. 40. Расширение сосудов и стаз крови в мозговом слое почки при лекарственном анафилактическом шоке (сенсibilизация к пенициллину). $\times 100$.

внутривенное введение гидрокортизона. В течение последующего месяца исчезла геморрагическая сыпь, восстановилась КФ до 110 мл/мин, в сыворотке крови содержание мочевины достигло 3,6 ммоль/л, креатинина до 1,05 ммоль/л.

Таким образом, у данной больной изменения в почках претерпели довольно быстрое обратное развитие. В другом случае более тяжелого шока с явлениями клинической смерти изменения в паренхиматозных органах, в том числе почках, прогрессировали вплоть до летального исхода.

Из 100 специально изученных случаев смерти от острого анафилактического шока медикаментозной этиологии ни в одном не было предшествовавших заболеваний почек. Однако это не означает, что заболевания почек являются защитными по отношению к лекарственному анафилактическому шоку. Возможно, что подобранный метод случайной выборки материала является несколько искусственным, а заключение — статистически недостоверным.

Макроскопически почки во всех случаях не были изменены, размеры их соответствовали возрасту больных (4—79 лет). Капсула снималась легко, обнажая гладкую или с едва заметной зернистостью поверхность. На разрезе почки сохраняли свое строение: толщина коркового слоя соответствовала норме. Обращала на себя внимание цианотичность окраски и неравномерность кровенаполнения: корковый слой, как правило, был несколько бледнее обыч-

ния в груди. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в отделение лекарственной патологии.

В приемном отделении больницы вновь отмечалось снижение АД до 70/40 мм рт. ст. и появление признаков отека легких. Больная помещена в палату реанимационной терапии, в которой продолжалось лечение стероидами парентерально, осуществлялось интенсивное симптоматическое лечение. Нестабильным АД оставалось в течение 2 сут, к концу которых на теле появилась распространенная геморрагическая сыпь, ангионевротический отек мягкого неба и признаки ОПН.

11.03.80 г. КФ составляла 27,7 мл/мин, содержание мочевины в сыворотке крови 22 ммоль/л, креатинина 3,2 ммоль/л. Несмотря на стимуляцию мочевыделения в связи с бывшим отеком легких, суточное количество мочи не превышало 0,8 л.

Общее состояние больной постепенно улучшалось: с 10.03. АД стабилизировалось до 120—130/80 мм рт. ст., стало постепенно увеличиваться количество выделяемой мочи, исчез отек мягкого неба, что позволило перейти к применению преднизолона внутрь и отменить

ного, кровенаполнение мозгового слоя и области границы коркового и мозгового вещества было повышено. На поверхности почки иногда виднелись мелкие кровоизлияния. Лоханки и мочевыводящие пути не были изменены, их слизистая оболочка имела обычный вид. В некоторых случаях на них отмечались мелкие петехии. У 1 больного имелся значительный ангионевротический отек стенки мочеточника и окружающих тканей.

При микроскопическом исследовании ткани почек обнаруживались признаки расстройства кровообращения в виде ишемии коркового слоя, расширения и полнокровия сосудов мозгового слоя (рис. 40) и области границ между ними. Это в известной степени свидетельствовало о спазме сосудов коркового слоя и клубочков юкстаamedулярной зоны и переключении кровообращения в почках на укороченный путь (через артериовенозные анастомозы, т. е. шунтирование крови типа Труэта). Одновременно может наблюдаться отек межтубулярной ткани.

Таким образом, в большинстве случаев при анафилактическом шоке ткань почек быстро вовлекается в процесс в связи с перераспределением крови, ишемией коры и развитием в ней некротических изменений. Эти изменения возникают и без прямого воздействия на почку каких-либо специальных ядов или микробов. В то же время именно подобный механизм приводит к одному из наиболее катастрофических лекарственных поражений почек — ишемическому некрозу их коры. Подобное состояние наблюдалось у 2 больных, умерших на 5—10-е сутки после шокового состояния при явлениях ОПН.

Следовательно, у больных в период выздоровления от лекарственного анафилактического шока возможны нарушения функций почек. Их появление может несколько запаздывать, но тем не менее прогрессирует исподволь, протекает длительно и заканчивается недостаточностью почек. Выявлению подобных состояний способствует внимательное отношение к деятельности почек у больных, перенесших анафилактический шок. Перенесенный в прошлом лекарственный анафилактический шок должен учитываться при оценке этиологии ХПН, возникшей латентно.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

При лекарственной болезни, сопровождающейся острой медикаментозно-иммунной гемолитической анемией (типа Ледерера), помимо непосредственного поражения вследствие острых расстройств микроциркуляции, как при анафилактическом шоке, и более поздних поражений, как при лекарственной болезни типа сывороточной, в почках возникают изменения, свойственные гемолитической почке любой иной природы. Основное значение при этом имеет чисто механическое воздействие кристаллов гемоглобина, выпадающих в осадок в кислую вследствие гемодинамической аноксии тканей почек среде, закупоривающих просветы канальцев и повреждающих канальцевый эпителий (гемоглобинурийный нефроз). Растворен-

ный гемоглобин и гемоглобинурия, по общему мнению, в механизме поражения почек существенного значения не имеют.

Медикаментозно-иммунный гемолиз возникает, как правило, остро и клинически выражается высокой лихорадкой, иногда с ознобом, диспепсическими расстройствами, абдоминальным синдромом и болями в пояснице, гепатолиенальным синдромом, а также рано возникающей олигурией вплоть до полного прекращения выделения мочи. В случаях быстрого возникновения анурии особенно трудно категорически исключить значение факта закупоривания канальцев кристаллами или цилиндрами гемоглобина, усугубляющих анурию также и чисто рефлекторно. Обычно уже в ближайшие часы выявляются прямые признаки гемолиза в виде появления гемоглобина и повышения содержания непрямого билирубина в сыворотке крови, большей или меньшей иктеричности склер и кожи, анемии, гемоглобинурии и т. п. Помимо этого, в олигоанурической стадии может внезапно развиться недостаточность сердца с тахикардией, ритмом галопа и отеком легких вследствие резкого повышения артериального давления.

Поражение почек проявляется вначале лишь олигурией, протеинурией и микрогематурией. При этом уже в первых порциях мочи может быть обнаружен свободный гемоглобин, иногда изменяющий окраску мочи и этим привлекающий внимание больного и врачей. Выделение кристаллов гемоглобина может приводить к раздражению чувствительных зон мочевыводящих путей (устья мочеточников, дно мочевого пузыря) и появлению тягостной дизурии. Однако моча может содержать только значительное количество белка.

Как правило, поражение почек при медикаментозно-иммунном гемолизе имеет доброкачественный характер и быстро исчезает при проведении адекватных мероприятий. В более легких случаях суточное количество мочи уменьшается до 300—200 мл, хотя частота мочеиспусканий может быть значительно увеличена вследствие раздражающего действия кристалло-содержащего экскрета почек. Признаки поражения почек при этом держатся около 3 нед и затем исчезают без следа. В тяжелых случаях уже в первые часы криза может наступить смерть больных от отека легких.

Больному Е., 30 лет, в порядке ревакцинации с интервалом в 13 мес была сделана вторая инъекция 1 мл вакцины «Табте» под кожу. Через час у него появились головная боль, тошнота, а позднее рвота, озноб, повысилась температура, была дизурия. Больной умер от отека легких через 4 $\frac{1}{2}$ ч, до осмотра врачом. Клинический диагноз не установлен.

При морфологическом исследовании выявлены анемия, признаки внутрисосудистого гемолиза, незначительная спленомегалия, полнокровие мягкой мозговой оболочки и отек легких, а также поражение почек. Макроскопически ткань их была дряблой, несколько выбухла с поверхности разреза, имела слегка красноватый оттенок как в области коры, так и медуллярного вещества. Микроскопически в эпителии канальцев были видны признаки дистрофии и некроза клеток, просветы канальцев были расширены и содержали скопления кристаллов гемоглобина и цилиндры из буроватой массы, дающей

реакцию на гемоглобин, а также белковую жидкость (нефрогидроз). Строма почек была резко отечна и содержала гистиолейкоцитарные инфильтраты, особенно значительные на границе коркового и медуллярного слоев. Незначительные инфильтраты из лимфоидных клеток и полибластов имелись кое-где вокруг сосудов.

Применение больших доз КС и гемодиализа позволило существенно повлиять на течение лекарственной болезни, в том числе при гемолитическом кризе, и значительно снизить летальность. Однако в наши дни прогноз подобных форм этой болезни остается очень серьезным вследствие достаточно быстрого нарастания признаков ОПН и некоторых других осложнений гемодиализа.

Больная С., 22 лет, 10.01.79 г. умерла от рецидива острого гемолитического криза. Впервые такой криз возник около 10 лет назад (в 1968 г.) в связи с сенсibilизацией к сульфаниламидам и производным пиразолона, примененным по поводу катаральной ангины. Тогда была тщательно обследована в гематологическом отделении и в течение нескольких лет находилась под наблюдением гематолога. Рецидив гемодиализа наступил в период первой беременности (14—16 нед) с угрозой выкидыша после приема внутрь амидопирина и димедрола вечером 8.01.79 г. В течение ночи была рвота слизью и желчью. 9.01.79 г. утром самочувствие стало быстро ухудшаться: повысилась до субфебрильной температура, появились признаки очагового нарушения мозгового кровообращения в виде онемения и слабости правой руки, слабость, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия до 105 в минуту, АД 130/50 мм рт. ст., печень и селезенка были в пределах нормы. В течение дня быстро нарастала анемия: Нв в 9 ч — 62 г/л, в 12 ч — 48 г/л, в 15 ч 30 мин — 42 г/л. В 16 ч 30 мин число лейкоцитов в крови достигло $13,1 \cdot 10^9$, тромбоцитов $19 \cdot 10^4$, рет. 146%. Гематокрит к 16 ч был равен 10%. Содержание непрямого билирубина в сыворотке крови возросло с 5,1 до 17,1 ммоль/л. В 18 ч сыворотка крови была интенсивно окрашена в красный цвет. Количество выделяемой мочи резко уменьшилось: в 10 ч моча имела «насыщенный цвет», за 9 ч (к 19 ч) ее выделилось около 100 мл, моча имела вишневый цвет; в дальнейшем через катетер выделялась по каплям кровавого цвета. В утренней порции мочи 9.01.79 г. относительная плотность 1,014, белка 0,99%, неизмененные и выщелоченные эритроциты — до 12, лейкоциты — до 4, цилиндры гиалиновые — 0—1, зернистые — 1—2 и цилиндроды — 1—2 в поле зрения. Несмотря на применение десенсибилизирующей терапии, включая стероидные гормоны до 150 мг за 12 ч, введение жидкости, прямое переливание крови и симптоматическую терапию, состояние больной продолжало ухудшаться: в 15 ч температура повысилась до 38,6°C, в 18 ч развился отек легких, в связи с которым больная была переведена на ИВЛ; частота сердечных сокращений была 132 в минуту. Несмотря на продолжавшуюся реанимационную и противогемолитическую терапию 10.01.79 г. в 15 ч наступила смерть.

При патологоанатомическом исследовании выявлены резко выраженная анемия, признаки внутрисосудистого гемодиализа, дистрофические изменения в ткани паренхиматозных органов (печень, головной мозг), выраженный геморрагический синдром (кровозлияния в слизистые оболочки) множественные инфаркты селезенки и почек. Печень и селезенка не были увеличены. Признаков хронического гемодиализа не выявлено. Макроскопически обе почки были размером $12 \times 5 \times 4$ см, капсула с них снималась легко, обнажая ровную поверхность. Толщина коркового слоя составляла 0,7 см, мозгового — 1,2 см, граница между ними была сохранена. В корковом веществе правой почки были видны множественные геморрагические инфаркты треугольной формы с расплавлением одного из них. На разрезе почки были бледными, слизистые оболочки их блестящие. В мочевом пузыре содержалось незначительное количество прозрачной мочи. Микроскопически в почках выявлена зернистая атрофия эпителия извитых канальцев, тромбирование многих мелких сосудов (тромбоцитопеническая тромботическая микроангиопатия Мошковица), мно-

жественные инфаркты ткани, густые инфильтраты из лимфоидных и эозинофильных клеток. Патологоанатомический диагноз: «Медикаментозно-иммунная гемолитическая анемия. Гемолитический криз (по клиническим данным). Геморрагический синдром: множественные кровоизлияния в сердце, желудок, эндометрий. Множественные ишемические инфаркты селезенки и правой почки. Резкое малокровие. Бурая атрофия печени. Дистрофия паренхиматозных органов. Отек головного мозга и легких. Маточная беременность».

Следовательно, так называемая острая гемолитическая почка является своеобразным компонентом лекарственной болезни тяжелого течения, сопровождающейся острым гемолитическим кризом. Подобное осложнение, связанное с последствиями острых гемоциркуляторных нарушений в ткани почки рефлекторно-шокового характера и обтурацией канальцев почек кристаллами гемоглобина, может наступить после первого же криза и закончиться летально, как в приведенном примере.

ЛЕЧЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Лечение всех форм поражения почек при лекарственной болезни включает обязательное исключение плохо переносимого препарата, применение стероидных гормонов и, по показаниям, тех или иных симптоматических средств (сердечные гликозиды, антигемолитические препараты, антикоагулянты и др.) с учетом их индивидуальной переносимости больным и под постоянным врачебным контролем. Применять антибиотики у больных этой группы следует лишь по очень строгим показаниям при наличии очевидных признаков инфекционного процесса. Профилактическое назначение антибиотиков, как и других лекарственных средств, в подобных случаях противопоказано.

Борьба с олигоанурией проводится по общим правилам. При этом особо важное значение имеют мероприятия, направленные на выравнивание метаболических нарушений. При наличии ОПН применяют гемодиализ или перитонеальный диализ.

Важнейшей особенностью лечения нефропатий при лекарственной болезни является необходимость особенно тщательного выбора каждого препарата для его применения в конкретном случае и постоянное стремление к рациональному сокращению числа одновременно применяемых лекарственных средств. В случае подозрения на острый гемолиз необходимо, помимо прекращения дальнейшего приема плохо переносимого препарата, принять меры к изменению реакции мочи на щелочную путем назначения гидрокарбоната натрия в порошке внутрь, в растворе в клизмах и парентерально, увеличить количество употребляемой жидкости с целью усиления диуреза, а также применять антиспастические средства.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Интерстициальный нефрит — острое или хроническое абактериальное неструктивное воспаление межпочечной ткани почек с последующим вовлечением в патологический процесс всего нефрона [Zollinger H., 1972]. Интерстициальный нефрит вместе с пиелонефритом относят к группе воспалительных заболеваний мочевыводящей системы, характеризующихся преимущественным поражением интерстиция и канальцев при отсутствии первичных гломерулярных изменений.

Впервые интерстициальный нефрит был описан W. Councilman в 1898 г. у 42 больных, перенесших дифтерию и скарлатину. В 1945 г. H. Zollinger и O. Spühler опубликовали монографию об интерстициальном нефрите. В последующие годы этому заболеванию посвящались публикации многих отечественных [Пытель А. Я., 1970; Лазовский И. Р., 1974; Таболин В. А., 1975] и зарубежных [Backer S., Williams R., 1963; Levin B., 1966; Haddow J., Pothamm J., 1978] авторов; однако до сих пор оно остается малоизученным. Отсутствие патогномичных симптомов, сходство с другими нефропатиями являются причинами редкой диагностики интерстициального нефрита в клинической практике. Очевидно, вследствие тех же обстоятельств, отсутствуют точные сведения о частоте и распространенности данного заболевания. В литературе имеются единичные сообщения по этому вопросу. Так, И. Р. Лазовский и соавт. (1977) провел эпидемиологическое обследование 4028 жителей Риги и выявил интерстициальный нефрит у 0,3%.

Причины, вызывающие интерстициальный нефрит, различны. Многие авторы [Северова Е. Я., 1969; Backer S., Williams R., 1963; Sloth K., Thromsen A., 1971] указывают на связь заболевания с приемом различных лекарств — антибиотиков, диуретиков, барбитуратов, азатиоприна, антикоагулянтов и др. Описан интерстициальный нефрит после вакцинации, введения сыворотки, вирусных и бактериальных инфекций, интоксикации этиленгликолем, этанолом [Лазовский И. Р. и др., 1974; Шулушко Б. И. и Иванова Т. Г., 1978; Gould D. et al., 1977; Althoff P., Lindqvist B., 1977].

Предложено выделять две основные формы — острый и хронический интерстициальный нефрит. В свою очередь острый интерстициальный нефрит делят на постинфекционный, токсико-аллергический и идиопатический.

Патологоанатомически острая форма характеризуется отеком интерстиция, вследствие которого почки увеличены. Канальцы и сосуды широко отделены межпочечным отеком друг от друга. Отмечается очаговая или диффузная инфильтрация интерстиция лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, полиморфноядерными лейкоцитами. В случаях ал-

аллергической природы болезни обнаруживают эозинофилы. Эпителиальные клетки проксимального отдела извитых канальцев часто уплощены, с явлениями дистрофии и регенерации, содержат оксалаты и белковые включения. Дистальные канальцы поражены в большей степени, чем проксимальные.

Хроническая форма характеризуется меньшим отеком и большим склерозом. Интерстициальные пространства заполнены коллагеном и мукополисахаридной субстанцией. Клеточные инфильтраты состоят главным образом из лимфоцитов и плазматических клеток. В канальцах выявляются утолщение БМ и различная степень перитубулярного фиброза. Клетки канальцев атрофичны. Если процесс прогрессирует, то обнаруживается утолщение боуменовской капсулы, нарастают перигломерулярный фиброз, гиалинизация гломерул. В конце болезни компоненты воспаления встречаются редко.

При электронной микроскопии биоптатов почек у больных интерстициальным нефритом J. Coles и соавт. (1976) отметили утолщение БМ капилляров, гранулярные утолщения в БМ канальцев.

Таким образом, основными морфологическими признаками интерстициального нефрита являются диффузный отек и лимфоидно-плазмоцитарная воспалительная реакция интерстиция почечной ткани.

Патогенез интерстициального нефрита недостаточно ясен. Г. Цоллингер (1972) считает, что бактериальные токсины или токсические продукты, образовавшиеся в результате распада белка, проникают через стенку клубочка, повреждая ее. Реабсорбция этих веществ в проксимальном отделе извитых канальцев является в свою очередь причиной их поражения. После реабсорбции эти антигенные вещества достигают интерстициальной ткани, где фагоцитируются и вызывают иммунное воспаление. В пользу иммунологической концепции свидетельствуют такие признаки, как лихорадка, полиморфные кожные высыпания, эозинофилия, наличие эозинофилов в воспалительных интерстициальных инфильтратах. В сыворотке крови больных интерстициальным нефритом обнаруживают увеличение концентрации IgE [Ooi B. et al., 1975]. С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии показано, что плазматические клетки в периваскулярных инфильтратах содержат IgE, располагающийся также внеклеточно, диффузно в интерстиции почки. Определенную роль играет и ишемия почки в результате повышения интерстициального давления. Однако многие детали патогенеза интерстициального нефрита все еще остаются спорными и нуждаются в дальнейшем изучении.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство исследователей выделяют первичный и вторичный интерстициальный нефрит. Первичный интерстициаль-

ный нефрит, как правило, протекает остро и в большинстве случаев заканчивается выздоровлением.

Представляет интерес наблюдение D. Gould и соавт. (1977), касающееся 20-летнего юноши, у которого через день после вдыхания паров полиамидной краски была обнаружена гематурия. В последующие 5 дней развилась уремия (креатинин сыворотки 1,32 ммоль/л), потребовавшая проведения гемодиализа. После назначения КС креатинин снизился до 0,132 ммоль/л. Биопсия почки выявила интерстициальный отек, изменения в канальцах, инфильтрацию лимфоцитами, полинуклеарами, нейтрофилами. Таким образом, больной перенес острый интерстициальный нефрит с клиникой ОПН.

В части случаев нефрит приобретает хроническое течение с самого начала и приводит, как правило, к смерти от почечной недостаточности.

J. Coles и соавт. (1976) описали семью, многие члены которой (16 человек) страдали ХПН вследствие хронического интерстициального нефрита. 13 человек умерли от почечной недостаточности и 3 лечились гемодиализом. Диагноз хронического интерстициального нефрита был подтвержден данными вскрытия и пункционной биопсии. У всех пациентов было бессимптомное начало ХПН, развившейся после 30-летнего возраста.

Вторичный интерстициальный нефрит может осложнять миеломную болезнь, лейкомию, лимфому, сахарный диабет, подагру, оксалатную нефропатию, гиперкальциемию, сосудистые поражения почек и др. Течение его во многом зависит от развития основного процесса, которому он сопутствует. По данным И. Р. Лазовского и соавт. (1977), среди 887 больных интерстициальным нефритом первичный был выявлен у 44%, вторичный — у 56%. В начале болезни появляются адинамия, сонливость, головные боли, снижение аппетита, тошнота, рвота. У части больных отмечаются лихорадка, озноб, боли в пояснице. Отеков, как правило, не бывает. Возможно развитие невысокой артериальной гипертонии. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией и цилиндрурией. Часто определяются кристаллы оксалата и кальция. Бактериурия выявляется редко. Ранним характерным признаком является снижение относительной плотности мочи. Часто выявляется полиурия; олигурия отмечается значительно реже. Гипостенурия и полиурия сохраняются длительно, на протяжении нескольких месяцев. Уже в начальном периоде болезни обнаруживаются повышение креатинина и мочевины в сыворотке крови, нарушение электролитного баланса и КЩС. Степень почечной недостаточности варьирует от незначительной до очень тяжелой, требующей лечения гемодиализом. Указанные расстройства, как правило, обратимы. Явления ОПН исчезают через 2—3 нед.

При исследовании крови выявляются небольшая лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, повышение СОЭ. Нередким признаком являются гипер- α_2 - и гамма-глобулинемия.

Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с пиелонефритом. При интерстициальном нефрите бактери-

урия встречается редко, отсутствуют специфические рентгенологические данные, характерные для пиелонефрита. В ряде случаев существенную помощь может оказать пункционная биопсия.

Отличить острый ГН от острого интерстициального нефрита помогают отсутствие при последнем выраженной гематурии, склонность к гипостенурии и полиурии.

ЛЕЧЕНИЕ

В случаях острого интерстициального нефрита показано применение КС [Maheer J., 1976], активная терапия диуретиками в олигурической стадии, борьба с электролитными нарушениями. В тяжелых случаях ОПН необходимо применение гемодиализа [Gould D. et al., 1977]. При ХПН проводится симптоматическая терапия.

Глава 16

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Первые описания этого заболевания относятся к 30-м годам XX века и принадлежат советским ученым. В. А. Тарганская в 1935 г. впервые диагностировала и описала геморрагический нефрозонефрит на Дальнем Востоке. По предложению М. П. Чумакова (1954) болезнь получила название геморрагической лихорадки с почечным синдромом. По существу это вирусный геморрагический межпочечный нефрит, который встречается в форме спорадических случаев во время эпидемических вспышек в СССР, Болгарии, Чехословакии, Венгрии, Югославии, Корее, Японии, Скандинавских странах. В СССР природные очаги описаны не только на Дальнем Востоке, но и в Закарпатье, Тульской, Ярославской, Воронежской, Ростовской и других областях.

Болезнь наблюдается чаще летом и осенью. Естественным резервуаром вируса в природе являются мыши-полевки, лесные мыши и грызуны. Передается человеку через экскреты зараженных грызунов (пылевой, капельный, алиментарный пути).

Возбудитель заболевания относится к группе ультравирусов, избирательно поражающих кровеносные сосуды [Смординцев А. А., 1944]. Патологоанатомически обнаруживаются наиболее характерное поражение почек, гипоталамогипофизарной области, сосудистой системы в виде множественных кровоизлияний под плеврой, эпикардом, капсулой селезенки и париетальным листком брюшины (особенно в области почек),

полнокровие внутренних органов и резкий отек головного мозга. Почки увеличены, с бледной корой и вишнево-красными пирамидками. Имеется четкая линия демаркации между мозговым и корковым слоями. Слизистая оболочка мочевыводящих путей гиперемирована, часто с обширными кровоизлияниями и некрозами, особенно в лоханках. Отмечаются апоплексия почек, слизистой оболочки чашечек и лоханок, ишемические некрозы мозгового вещества почек и сосочков. При гистологическом исследовании обнаруживается наличие своеобразного межпочечного нефрита с кровоизлияниями наряду с некротическими изменениями канальцев и весьма незначительными явлениями гломерулита. Сосуды сильно расширены, с огромными кровоизлияниями, растягивающими межканальцевые пространства. При выраженных некротических изменениях просвет канальцев расширен и заполнен зернистой массой. Межканальцевая соединительная ткань отечна. Вокруг мелких сосудов клеточные инфильтраты [Тареев Е. М., 1958].

На основании изучения данных вскрытия 162 больных, умерших от геморрагической лихорадки с почечным синдромом, А. Стир (1972) выделил триаду, патогномичную для данной болезни: 1) кровоизлияние в правое ушко сердца; 2) кровоизлияние в переднюю долю гипофиза; 3) изменения почек. Описаны изменения в биоптатах почечной ткани, обнаруженные у больных эпидемической нефропатией, являющейся менее тяжелым вариантом геморрагической лихорадки с почечным синдромом и встречающейся в Скандинавии и Финляндии [Fokinen E. et al., 1978]. Исследование проводили с помощью световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии. Установлено, что с 4-го дня болезни вдоль БМ капилляров клубочков и в мезангиуме появились фокальные гранулярные депозиты, содержащие иммуноглобулины и комплемент. Среди иммуноглобулинов в ранние сроки преобладали отложения IgM, в более поздние — IgG. С 19-го дня болезни количество депозитов уменьшалось, а после 25-го дня они исчезали. В этот же период (с 4-го по 25-й день) в тубулярных клетках и вдоль БМ канальцев также наблюдались гранулярные депозиты, содержащие иммуноглобулины и комплемент. Отложения иммуноглобулинов, комплемента и фибрина в интерстиции появлялись позднее — с 9-го дня и прослеживались в биоптатах, взятых на 35-й день болезни. Через 3½ и 6½ мес от начала болезни специфическая иммунофлуоресценция отсутствовала.

Авторы связывают развитие эпидемической нефропатии с повреждающим действием иммунных комплексов, в состав которых, очевидно, входят и вирусные антигены. Предполагается, что иммунный ответ предшествует началу лихорадки, а лихорадочный период совпадает с появлением иммунных комплексов в крови. Кроме иммунокомплексного механизма, значительную роль в патогенезе данной нефропатии, особенно в

поражении канальцев и интерстиция, играет прямое повреждающее действие самого вируса.

Сложен и механизм геморрагического синдрома при данном заболевании. На связь этого синдрома с тромбоцитопенией, усилением адгезивных свойств и дезагрегацией, нарушением процессов образования тромбопластина указывают D. Reskovic и Z. Vojvodic (1968), Р. Ф. Абдурашитов (1976), К. В. Бунин и соавт. (1977). Предполагают, что развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания создает предпосылки к возникновению коагулопатии потребления и определяет сложный механизм геморрагического синдрома при этой болезни. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание вызывает глубокие нарушения микроциркуляции с последующими изменениями во внутренних органах.

Е. М. Тареев (1958) отмечает определенную последовательность патологических сдвигов. В ранних — лихорадочном и «гипотоническом» (шоковом) периодах имеют место расширение артериол с выходом богатой белком жидкости из плазмы; капиллярные геморрагии и тромбозы. В олигурическом периоде происходят значительные нарушения обмена электролитов с явлениями гиперволемического синдрома. В полиурическом («диуретическом») периоде также возможны существенные водно-минеральные сдвиги: с одной стороны, обезвоживание тканей, с другой, — особенно при избыточном подвозе жидкости, развивается отек легких, в сердце выслушивается ритм галопа, появляются тошнота и другие признаки гиперволемического синдрома.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болезнь (после инкубационного периода длительностью до 3—4 нед) характеризуется лихорадкой с ознобом без катаральных явлений, головной болью, болями во всем теле, общей слабостью, отсутствием аппетита, нарушением сна, носовыми кровотечениями. Лицо и верхняя часть груди резко гиперемированы со своеобразным цианотическим оттенком. Этот период длится 5—6 дней.

С 5—7-го дня начинается второй период, характеризующийся появлением геморрагических высыпаний на коже, носовых, маточных, желудочных кровотечений, резких болей в животе, неукротимой рвоты. Именно в этот период присоединяется почечная патология. Больные жалуются на сильные боли в поясничной области, симптом Пастернацкого резко положительный (особенно справа), уменьшается количество выделяемой мочи, появляются гипостенурия, протеинурия, микро- или макрогематурия, цилиндрурия. Часто в моче находят восковидные цилиндры и клетки почечного эпителия, а также особые плотные «фибриновые» цилиндры, зернистые клетки с вакуолями. А. Wahlin и соавт. (1977) исследовали мочевой осадок у

больных с геморрагической лихорадкой и почечным синдромом методом фазово-контрастной микроскопии. Они обнаружили цилиндры у 80% больных, причем у 40% выявлены длинные нитевидные волокнистые цилиндры, по предположению авторов, сформировавшиеся в петлях Генле. Обращено внимание на преобладание в мочевом осадке почечного эпителия.

В третьем периоде олигурия сменяется полиурией, отмечается никтурия. Протеинурия исчезает, как правило, на 3-й неделе болезни. Артериальное давление в первые дни понижено. Во втором периоде у части больных отмечено небольшое его повышение. Азотемия, гиперкреатининемия выявляются с 4—5-го дня болезни. Нормализация этих показателей наблюдается к концу 3—4-й недели. Отмечаются эритроцитоз и повышение гемоглобина за счет сгущения крови. Лейкопения, имевшаяся в первые дни болезни, сменяется лейкоцитозом со сдвигом влево. Обнаруживается тромбоцитопения. М. Saari и соавт. (1977) обращают внимание на значительное изменение СОЭ (до 31—60 мм/ч).

Летальность колеблется в разные годы от 1 до 10%. Основной причиной смерти является уремия. Однако смерть при этом заболевании может наступить от шока, острой сосудистой недостаточности, обширных кровоизлияний в мозг, сердечную мышцу и другие органы. Нередко причиной смерти является спонтанный разрыв почек, особенно у больных с ОПН [Войно-Ясенецкий А. М., Петричко М. И., 1977].

ЛЕЧЕНИЕ

В основном симптоматическое: сводится к борьбе с шоком, обессоливанием и обезвоживанием. Применяются средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки. Некоторые авторы [Лазарев В. Н. и др., 1977; Мазин В. В. и др., 1978] отмечают хороший эффект от внутривенного введения преднизолона (80—100 мг). В тяжелых случаях применяют гемодиализ [Сиротин Б. З., 1977; Мазин В. В., 1978; М. Saari et al., 1977]. При обследовании реконвалесцентов обращено внимание на сохраняющуюся в течение нескольких месяцев гипостенурию у одних, снижение КФ и канальцевой реабсорбции — у других. У 17—18% больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом отмечено развитие пиелонефрита [Сиротин Б. З., 1977; Мазин В. В., 1978].

Больные, перенесшие геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, должны находиться под диспансерным наблюдением терапевта или нефролога в течение 1—2 лет.

РАДИАЦИОННЫЙ НЕФРИТ

В течение первых 10 лет после открытия Рентгеном (1895) X-лучей был опубликован ряд сообщений о влиянии радиации на почки. Почти сразу же возникли разногласия относительно чувствительности почек к радиационному воздействию. Многие исследователи считали, что почки устойчивы к облучению. Однако в 1927 г. J. Dopaук впервые описал радиационный нефрит у человека. В настоящее время признано, что из всех паренхиматозных органов почки наиболее чувствительны к облучению. В дальнейшем клиницисты обратили внимание на возможность поражения почек при малых дозах облучения. Отмечено уменьшение почечного плазмотока во время радиотерапии, начиная с уровня облучения в 400 рад, преходящее угнетение скорости КФ при облучении в дозах 550 и 1625 рад. У многих больных без признаков поражения почек обнаруживали протеинурию в период лечения и непосредственно после него даже при умеренных дозах радиации (менее 2500 рад). R. Luxton (1971) по клиническим проявлениям классифицирует поражение почек при облучении на пять категорий: 1) острый радиационный нефрит; 2) хронический радиационный нефрит; 3) бессимптомная протеинурия; 4) доброкачественная гипертензия; 5) злокачественная гипертензия.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

При исследовании почек без симптомов их поражения у облученных больных, умерших от других причин, отмечают некоторое уменьшение размеров почек. Канальцы атрофичны и коллабированы. Имеется различная степень выраженности интерстициального фиброза и склероза. При остром радиационном нефрите почки увеличены, отечны, кора их гладкая, имеются небольшие петехии.

Микроскопически обнаруживаются распространенное поражение клубочков в виде гиалиновой облитерации капиллярных петель, некроза фибриноидного или геморрагического типа, иногда с пролиферацией эпителия капсулы и ранним фиброзом ее, выраженная дегенерация и атрофия канальцев, диффузный интерстициальный фиброз, фибриноидный некроз артериол и междольковых артерий.

При хроническом радиационном нефрите макроскопически почки небольших размеров, рубцово-измененные, с признаками далеко зашедшего интерстициального фиброза и гибели паренхимы почки. Капсула утолщена, фиброзно изменена. При микроскопическом исследовании канальцы полностью исчезают, сохранившиеся клубочки гипертрофированы, отмечается гиалинизация, сосуды сильно склерозированы. В фазе позд

ней злокачественной гипертонии в артериолах имеются признаки **тяжелого склероза, эндартериита, некротизирующего васкулита**. Отмечаются фибриновые тромбы в капиллярах клубочка, отек и геморрагии в интерстиции, атрофия канальцев, диффузный интертубулярный фиброз.

В литературе имеются единичные сообщения об электронной микроскопии биоптатов почки больных радиационным нефритом [Rosen J. et al., 1964; Kean W. et al., 1976]. Согласно этим описаниям, эндотелиальные клетки выглядели отечными, содержали осмофильные капли. Плотность цитоплазмы была значительно снижена. На эндотелиальной стороне БМ обнаружено большое количество губчатого вещества, подобного lamina densa. В эпителиальных клетках — повышенное число вакуолей разного размера. Некоторые эндотелиальные клетки с патологическими митохондриями, увеличенным количеством коллагена. Интерес представляет описание в следующем случае результатов электронной микроскопии биоптата почки [Karur S. et al., 1977].

Девочке 1½ лет по поводу нейробластомы облучали живот в течение 3 нед общей дозой 2500 рад. Спустя 3 мес после лечения облучением появились одышка, анорексия, отеки лица. При обследовании выявлена почечная недостаточность (азот мочевины 1,3 г/л), гипертония (АД 170/120 мм рт. ст.). Смерть наступила от желудочно-кишечного кровотечения.

Электронно-микроскопическое исследование почки выявило утолщение, расщепление БМ клубочков, отложение фибрина под их эндотелием. В некоторых местах под эндотелием клубочков обнаружены электронно-плотные гранулярные депозиты. Мезангиальные клетки гипертрофированы. В эндотелиальных клетках увеличено число цитоплазматических органелл. Имеются дегенеративные изменения в проксимальных канальцах, некоторые канальцы некротизированы.

Указанные авторы считают, что данные пункционной биопсии могут помочь при дифференциации некротизирующего гломерулита в случае острого радиационного нефрита от гломерулярных изменений при тромбоцитопенической пурпуре, болезни Шенлейна — Геноха, гемолитико-уремическом синдроме.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие радиационной нефропатии представляется следующим образом. Прежде всего на облучение реагируют сосуды почки; при этом их реакция идентична сосудистым изменениям в любом другом органе. Поражение канальцев объясняют непосредственным воздействием на них облучения и поражением сосудов.

Изменения клубочков в большинстве случаев вторичны по отношению к канальцевым повреждениям. Однако в последних данных по электронной микроскопии почек через месяц после облучения были констатированы изменения клубочковой БМ, тромбоз капилляров клубочков [Fajardo L. et al., 1976],

что свидетельствует о возможности первичного поражения клубочков.

Развитие и прогрессирование интерстициального фиброза объясняют реакцией интерстиция на коллапс стромы, а также прямым воздействием облучения на строму.

Точный механизм развития умеренной или злокачественной гипертонии у больных с радиационным поражением почек до настоящего времени полностью не выяснен, хотя многие исследователи высказываются в пользу ее реноваскулярного генеза. Представляют интерес приведенные Е. Fisher и Н. Helstrom (1968) экспериментальные данные об изменении числа юктагломерулярных гранул в ответ на облучение: в течение первых 10 нед после облучения число юктагломерулярных гранул было нормальным, через 15 нед увеличилось, а затем резко снизилось, что совпало с появлением гипертонии. L. Fajardo и соавт. (1976) при электронной микроскопии биоптатов почки у 2 больных радиационным нефритом с гипертонией выявили изменения в ЮГА (гранулярные клетки вакуолизированы с отложением осмофильных депозитов). Авторы предполагают, что изменения этого аппарата могут быть ответственными за развитие гипертонии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически радиационный нефрит характеризуется гипертонией, отеками, протейнурией, изменением мочевого осадка (эритроцитурия, цилиндрурия), анемией. Постепенно развивается типичная картина ХПН. Если эти симптомы появляются в сроки от 3 до 12 мес после облучения, говорят об остром радиационном нефрите. Поражение почек, проявляющееся в сроки от 18 мес до нескольких лет после облучения, квалифицируется как хронический радиационный нефрит. Он в свою очередь подразделяется на первичный (без острого начала) и вторичный, как продолжение острого радиационного нефрита.

Существует заметная тенденция к развитию гипертонии, часто злокачественной. Первый, хорошо документированный клинически и анатомически, случай злокачественной гипертонии, возникшей у пациента спустя 8 лет после облучения, описали Dean и Abels [цит. по Мостофи Ф., 1972]. R. Luxton (1971) из 54 больных с радиационным поражением почек у 14 выявил гипертонию, причем у 6—злокачественную. По мнению большинства авторов, присоединение гипертонии значительно утяжеляет прогноз радиационного нефрита. Так, по данным R. Luxton (1971), из 20 больных, длительно им прослеженных, у 10 был стойкий гипертонический синдром. Все 10 больных умерли: 6 из них со злокачественной гипертонией— в течение 12 мес с момента болезни, 3— от уремии в сроки от 7 до 11 лет после облучения, 1— от обширного кровоизлияния в мозг через 4 года после облучения. Таким образом, смерть боль-

ных радиационным нефритом, как правило, наступает от ХПН либо от осложнений гипертонии. Смертность при остром радиационном нефрите достигает 50%.

ЛЕЧЕНИЕ

Проводится в основном так же, как при остром и хроническом нефрите другой этиологии. Гипертонию следует лечить настойчиво современными антигипертензивными средствами. Если радиационный нефрит односторонний, гипертония может быть устранена или облегчена путем нефрэктомии.

Глава 18

ЭНДЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Эндемическая нефропатия — хроническое тубулоинтерстициальное поражение почек неясной природы. Впервые заболевание распознано в 1942 г. в Югославии и получило название «югославский нефрит». Последующие сообщения о данном страдании, поступившие из Болгарии и Румынии, привели к возникновению термина «балканская нефропатия». Предполагают, что эндемической нефропатией в трех странах страдает около 30 000 человек. Болезнь встречается только в деревнях, расположенных в долинах и поймах рек. Представляет интерес, что до сих пор заболевание не было обнаружено ни в одном из городов, расположенных в эндемических районах. Примерно $\frac{1}{3}$ населения эндемических областей страдает этим заболеванием почек, которое проявляется между 30 и 60 годами. Женщины преобладают в более молодых возрастных группах (2:1), но затем это различие исчезает. Заболевание быстро распространяется и поражает членов одной семьи, хотя не является наследственным. Вновь прибывшие члены семьи заболевают в течение 10—15 лет. В то же время болезнь редко поражает людей, уехавших из эндемических очагов в молодом возрасте.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология эндемической нефропатии до сих пор не установлена, несмотря на проводимые многочисленные исследования. Полностью отрицается роль бактериальной инфекции. Обсуждается возможность хронической интоксикации тяжелыми металлами [Пухлев А., 1972; Маркович Б., Лебедев М., 1977], поражение вирусами [Apostolov K. et al., 1975; Georgescu L. et al., 1977], воздействия нефротоксического гриба [Ахметели М. А., 1973; Ellihg F., Krogh P., 1977]. С. Craciun и G. Rosulescu (1970) предположили, что эндемическая нефропатия является одной из форм первичного амилоидоза.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Почки в выраженной стадии болезни характеризуются малым размером (масса от 40 до 80 г). Биопсия почки и посмертные исследования указывают на преимущественное поражение канальцев и интерстиция. Многие канальцы атрофированы, ярко выражен интерстициальный фиброз. В интерстиции встречается минимальная инфильтрация лимфоидными клетками. БМ канальцев сильно утолщены, гиалинизированы. В кровеносных сосудах — фиброз интимы, периваскулярный фиброз. Гломерулярные изменения невелики. В некоторых клубочках наблюдаются утолщение боуменовы капсулы, перигломерулярный фиброз. Встречаются также клубочки с сильно утолщенной БМ и суженным просветом, фиброзированные, гиалинизированные. В последние годы при эндемической нефропатии обнаружено отложение электронно-плотных депозитов в БМ клубочков [Georgescu L. et al., 1977], вирусоподобных частиц в эпителии канальцев [Apostolov K. et al., 1975].

В финальной стадии болезни гиалинизированная строма иногда дает положительную реакцию на амилоид при окраске с тифлавином Т, флюоресценцию в гломерулах, интерстиции и БМ канальцев [Craciun C., Rosulescu G., 1970].

Цв. Димитров и Ц. Юркова (1977) при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов почечной ткани клинически здоровых детей из семей с эндемической нефропатией обнаружили сегментарные повреждения капиллярных петель клубочков, дистрофию эпителия, преимущественно в проксимальных канальцах. БМ пораженных канальцев неравномерно утолщена, расслоена. Эти ультраструктурные изменения идентичны с таковыми при клинически выраженной форме эндемической нефропатии. У этих же детей преднизолоновым тестом провоцирована эритроцитурия. Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о наличии длительного латентного периода болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острая стадия болезни при данной нефропатии отсутствует. Заболевание начинается исподволь и сразу принимает хроническое течение. Астенический синдром, уменьшение аппетита, похудание, головные боли, как правило, являются уже признаками ХПН. Одним из характерных признаков болезни является цвет кожи. Она бледная, с серовато-желтым, медным оттенком. Сравнительно часто наблюдается выраженная ксантохромия ладоней и стоп. Типичны отсутствие отеков и редкость артериальной гипертензии [Пухлев А., 1972; Петкович С. и др., 1977]. Мочевой синдром характеризуется небольшой протеинурией (не более 1 г в сутки). Тубулярная протеинурия характеризуется наличием низкомолекулярного белка — β_2 -

микроглобулина [Sattler T. et al., 1977]. Однако с прогрессированием болезни развивается классическая канальцевая протеинурия с обнаружением α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулина. Наиболее ранним признаком нефропатии является тенденция к снижению относительной плотности мочи, что также отражает повреждение канальцевой функции. В доазотемической стадии болезни отмечаются нарушения ацидификации мочи, экскреции аммония, мочевины, появление глюкозурии.

Болезнь прогрессирует медленно. Смерть от уремии наступает на 5—10-й год болезни, однако около 50% больных умирают в течение первых 2 лет. Многие исследователи отмечают значительное увеличение частоты опухолей лоханки и (или) мочеточника в районах с эндемической нефропатией. Эти опухоли в эндемических районах выявляются в 100 раз чаще, чем в других местах [Петкович С. и др., 1977; Hall P. et al., 1965]. Почти у $\frac{1}{3}$ больных, умерших от эндемической нефропатии в Болгарии и Югославии, имелись папиллома и (или) карцинома почечной лоханки, мочеточника либо мочевого пузыря. Диагностическим критерием опухоли, как правило, является стойкая микро- или макрогематурия. Кроме того, Т. Sattler и соавт. (1977) выявили у подавляющего большинства пациентов с опухолями мочевых путей значительное повышение концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке. Высказывается интересная концепция о повреждающем влиянии высоких концентраций сывороточного β_2 -микроглобулина на эпителий канальцев.

Специфического лечения эндемической нефропатии не существует. Проводится симптоматическая терапия ХПН. Прогноз неблагоприятен.

Глава 19

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Особой разновидностью хронического интерстициального нефрита является аналгетическая нефропатия. В 1953 г. Н. Zollinger и О. Spühler впервые указали на возможность развития поражения почек вследствие злоупотребления фенацетином. В последующие годы сообщения об аналгетической нефропатии появились в Скандинавии [Bengtsson M., 1962; Hargvold B., 1963], Австралии [Dawborn J. et al., 1966; Kincaid-Smith P., 1967], Канаде [Gault M., 1975]. В 1965 г. F. Gloor опубликовал данные, свидетельствующие о росте заболеваемости хроническим интерстициальным нефритом в Швейцарии: с 2,7% случаев в 1938 г. до 57% в 1962 г. Это совпало со значительным увеличением общего потребления фенацетина в Швейцарии.

Анальгетическая нефропатия, по данным вскрытий, колеблется во всем мире от 0,1 до 4%, причем наибольшее распространение она получила в Австралии — от 3,6 до 20% [Nap-га R. et al., 1978]. Пациенты, страдающие анальгетической нефропатией, составляют 3,1% от всех больных, находящихся на лечении гемодиализом или перенесших трансплантацию почки, в Европе и 20% в Австралии. Веским аргументом в пользу причинного соотношения между потреблением анальгетиков и поражением почек является значительное уменьшение смертности от анальгетической нефропатии в Дании и Швеции, где свободная продажа фенаcetина была запрещена 15 лет назад. В Швейцарии, где фенацетин продается широко, смертность от анальгетической нефропатии за последние годы не изменилась [Gloor F., 1978]. Представляют интерес эпидемиологические исследования, проведенные U. Dubach и соавт. (1978) в Швейцарии. Авторы обследовали 13 000 здоровых женщин в возрасте от 30 до 40 лет. Исследовали у них мочу на присутствие основного метаболита фенацетина — N-ацетил-р-аминофенола. У 623 женщин выявлена положительная реакция мочи на этот метаболит. 677 женщин составили контрольную группу, 46% в обследуемой группе и 4% в контрольной принимали 250 мг фенацетина ежедневно. За 7 лет наблюдения в обследуемой группе у 3% женщин выявлено снижение относительной плотности мочи и у 2% — повышение креатинина сыворотки.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Макро- и микроскопически обнаруживают картину хронического интерстициального нефрита, а также некроз сосочков почки. При исследовании биоптатов почки с помощью световой и электронной микроскопии отмечаются ранние изменения БМ петель Генле, клубочков и основной субстанции почечных сосочков. Имеется гиалинизация мельчайших сосудов уротелия, мукозы мочевых путей и медуллярного вещества почки. На вскрытии у таких больных обнаруживают отложения коричнево-золотого пигмента, похожего на липофусцин, в почках, печени, сердце, мозге, коже, хрящах.

По мнению F. Gloor и соавт. (1978), специфическими анатомическими признаками анальгетической нефропатии являются коричневая пигментация сосочков, мукозы уроренального тракта и микроангиопатия его. Считают, что коричнево-черный цвет сосочков и коричневая моча у злоупотребляющих анальгетиками связана с выделением 3-амино-7-этоксифеназа-на — конечного продукта распада фенацетина. В стадии выраженных признаков болезни отмечается вовлечение в патологический процесс клубочков. Выявляются фиброз кортикального слоя, гиалинизация значительного числа клубочков, особенно

в подкапсулярной зоне. При исследовании биоптатов почки у 23 больных анальгетической нефропатией R. Napra и соавт. (1978) у 16 отметили различные гломерулярные изменения.

ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени не имеется ясной концепции механизма повреждения почек при злоупотреблении анальгетиками. Многие теории, привлеченные для объяснения патогенеза анальгетической нефропатии, не подтверждены на сегодняшний день неопровержимыми фактами. Однако большинство исследователей [Maheg J., 1976; Gloor F., 1978] считают преобладающим в патогенезе данной нефропатии прямое токсическое действие лекарств. Подтверждением этой концепции является тот факт, что тяжелые повреждения внутренних отделов мозгового вещества и сосочков почки развиваются именно в тех участках, где моча должна достигнуть своей наивысшей концентрации. Возможно, что некоторые продукты метаболизма, образующиеся в результате приема больших доз анальгетических средств, концентрируются в этих отделах и повреждают интерстициальную ткань. Уменьшение медуллярного кровотока под влиянием анальгетиков в эксперименте отметил E. Molland (1978). Он связывает ишемию почки с ингибцией простагландинов данными лекарственными средствами. Считается, что анальгетические средства могут вызывать нарушения окислительных процессов в клеточных мембранах, приводящих к дефициту многих ферментов, чем и объясняются канальцевые повреждения. Иммунологических нарушений при данной нефропатии пока не найдено.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиника анальгетической нефропатии характеризуется признаками тубуломедуллярной дисфункции. У больных отмечаются никтурия, полиурия, судороги. У 15—70% выявляется гипертония, причем у 6,9% она носит злокачественный характер [R. Napra et al., 1978]. Мочевой синдром характеризуется снижением относительной плотности мочи, протеинурией, гематурией. У 70% больных отмечается абактериальная пиурия. Нарастание протеинурии является плохим прогностическим признаком и коррелирует с уменьшением КФ. По мере прогрессирования болезни постепенно развивается клиническая картина ХПН.

Анальгетическая нефропатия часто осложняется инфекцией мочевых путей, мочекаменной болезнью, нефрокальцинозом, костными изменениями. Одним из грозных осложнений данной нефропатии является карцинома мочевого тракта, которая может развиться у больных спустя много лет после прекращения приема анальгетиков. Впервые на это было указано

В. Hultengren и соавт. в 1965 г. F. Gloor и соавт. (1978) выявили опухоль лоханки у 5 из 60 больных анальгетической нефропатией, что составляет 8%. U. Bengtsson и соавт. (1978) в эксперименте на животных, длительно получавших фенацетин, установили большую частоту гиперплазии эпителия лоханки и мочевого пузыря. Фенацетин является ароматическим амидом, близко стоящим к карциногенным аминам.

Из внепочечных проявлений анальгетического синдрома исследователи указывают на пептическую язву желудка, гепатоцеллюлярную желтуху, анемию, психастению, спленомегалию, пигментацию кожи.

Диагноз анальгетической нефропатии базируется на анамнестических данных (злоупотребление анальгетиками) и клинико-лабораторных признаках папиллярного некроза, подтверждаемого также рентгенологически (кольцевидные тени в области сводов чашечки и сосочков, неправильное расширение, изъеденность сосочков и малых чашечек).

Лечение заключается в полном отказе от употребления анальгетиков. Примерно у $\frac{1}{4}$ больных отмечено улучшение функции почек после исключения этих препаратов. Лечение гипертонии, инфекции мочевых путей, борьба с ацидозом и электролитными нарушениями могут приостановить прогрессирование почечной недостаточности.

Глава 20

ПИЕЛОНЕФРИТ

(Пиелонефрит представляет собой неспецифический воспалительный процесс почечной паренхимы с преимущественным поражением межуточной ее ткани и вовлечением в этот процесс лоханки, чашечек. Пиелонефриту может предшествовать небактериальный интерстициальный нефрит, который предрасполагает к проникновению бактерий в интерстициальную ткань с развитием в ней воспаления. По своему существу пиелонефрит — интерстициальный бактериальный нефрит. Пиелонефрит возникает чаще всего в детском возрасте. У взрослых это обычно продолжение заболевания, оставшегося в детские годы неизлеченным.)

Различают острый и хронический пиелонефрит. Под острым пиелонефритом понимают гнойно-воспалительный процесс различной степени интенсивности. Хронический пиелонефрит может быть либо следствием перехода острого пиелонефрита в хроническую стадию, либо возникает с самого начала как первичный процесс. Хронический пиелонефрит — вялотекущий, периодически обостряющийся бактериальный воспалительный процесс почечной паренхимы и лоханочного уротелия с после-

дующим склерозом почечной ткани, приводящий к различным осложнениям.

Пиелонефрит — одно из наиболее частых заболеваний человека. Оно стоит на втором месте по частоте после катаральных путей и, кроме того, является наиболее частой формой заболеваний почек. Отмечаемое за последнее десятилетие учащение этого заболевания обусловлено не столько улучшением диагностики, сколько возросшей вирулентностью микроорганизмов в результате приобретенной ими устойчивости к применяемым лекарственным препаратам (особенно к антибиотикам), равно как и стафилококковым госпитализмом.

Согласно статистическим данным хронический пиелонефрит находят в 7—20% всех вскрытий. Пиелонефрит как основную причину летальности обнаруживают в 4,6—11,6% вскрытий [Gloor F., 1966]. Пиелонефрит встречается гораздо чаще, чем ГН. Так, Х. Дутц и соавт. (1970) наблюдали в стационаре среди лиц с заболеваниями почек у 72,4% хронический пиелонефрит, у 14% — хронический ГН, у 8% — НС и у 13,6% — прочие заболевания. По данным Г. П. Шульцева и соавт. (1968), больные хроническим пиелонефритом в терапевтических отделениях составляют 30% по отношению ко всем лицам с заболеваниями почек. У детей пиелонефрит на вскрытии находят в 15—25% случаев. В урологических стационарах среди лиц с заболеваниями почек острый пиелонефрит наблюдается у 14%, хронический — у 36%. Часто встречается пиелонефрит у больных диабетом. Так, по данным G. Ditscherlein (1969), его находили на вскрытиях у 22,5%, а по данным W. Bruns (1969) — у 25,7% больных диабетом.

Что касается частоты первичного (необструктивного) и вторичного пиелонефрита, то по этому вопросу среди клиницистов существуют разногласия. Многие зависят от профиля лечебного учреждения. Так, в урологических отделениях вторичный пиелонефрит численно превосходит первичный, тогда как в терапевтических и детских отделениях, наоборот, наблюдается значительный процент первичного пиелонефрита. Однако все чаще приходится убеждаться, что первичный пиелонефрит встречается сравнительно редко и что в его генезе имеются функциональные нарушения уродинамики, вызывающие те же последствия, что и механические обструктивные процессы в мочевом тракте [Тиктинский О. Л. и др., 1977, и др].

Принято различать первичный, неосложненный или гематогенный, пиелонефрит и вторичный, осложненный или обструктивный, восходящий пиелонефрит. При первичном пиелонефрите отсутствуют вначале нарушения в почке и мочевых путях, тогда как при вторичном пиелонефрите они обязательны и могут быть органического или функционального характера. Такое разграничение пиелонефрита на два вида необходимо, поскольку они различны как по патогенезу, так и по течению и методам лечения, а также прогнозу.

Диагноз первичного пиелонефрита часто оказывается необоснованным. При детальном обследовании больных с так называемым первичным пиелонефритом у них нередко обнаруживают ряд факторов, благоприятствующих фиксации инфекции в почке. Это могут быть функциональные нарушения уродинамики верхних мочевых путей, расстройства почечного кровотока и лимфооттока, наличие своевременно нераспознанного пузырно-мочеточниково-почечного рефлюкса. Следовательно, число случаев первичного пиелонефрита оказывается значительно суженным. Далее, в урологической практике большой контингент больных представляют страдающие калькулезным пиелонефритом, которых обычно относят к категории вторичного пиелонефрита, тогда как установлено, что у $1/3$ таких пациентов первичным является не литиаз, а пиелонефрит. Во всяком случае, будет справедливо считать, что первичный пиелонефрит наблюдается не более чем у 20%, а вторичный — у 80% всех больных пиелонефритом. При этом процент первичного пиелонефрита, очевидно, со временем будет снижаться.

У женщин первичный пиелонефрит встречается во много раз чаще, чем у мужчин, а вторичный — у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин.

В нефрологической практике наиболее приемлемыми являются классификация пиелонефрита по А. Я. Пытелю и другим авторам (1977), а также по Н. А. Лопаткину и В. Е. Родоману (1974). Приводим эти классификации.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА ПО А. Я. ПЫТЕЛЮ И ДРУГИМ АВТОРАМ (1977)

Пиелонефрит

Односторонний, двусторонний

- а) Первичный
- б) Вторичный

I. По течению болезни:

- 1) острый (серозный, гнойный)
- 2) хронический
- 3) рецидивирующий

II. По путям проникновения инфекции:

- 1) гематогенный (нисходящий)
- 2) уриногенный (восходящий)

III. По особенностям течения, обусловленным возрастом больного, изменением его физиологического состояния, наличием патологического процесса:

- 1) пиелонефрит новорожденных, детского возраста
- 2) у больных пожилого возраста
- 3) у беременных
- 4) у больных диабетом
- 5) у больных с поражением спинного мозга

IV. Уриногенный пиелонефрит:

- 1) при нарушении проходимости мочевых путей
- 2) при калькулезных заболеваниях
- 3) у больных туберкулезом почки
- 4) у лиц с другими заболеваниями почек

КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА
ПО Н. А. ЛОПАТКИНУ И В. Е. РОДОМАНУ (1974)



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Как при гематогенном, так и уриногенном пути проникновения инфекция вторгается в интерстициальную ткань почки и в клетчатку почечного синуса. Характерными чертами морфологических изменений в почке является полиморфность и очаговость процесса. Среди здоровой или малоизмененной почечной паренхимы обнаруживают зоны воспалительных инфильтратов и нагноения. Вначале пиелонефрит — процесс очаговый; в дальнейшем, с каждой новой атакой, он принимает распространенный диффузный характер, часто завершаясь сморщиванием почки.

При гематогенном (нисходящем) пиелонефрите очаги воспаления располагаются преимущественно в корковом веществе почки, вдоль внутривольковых сосудов. Инфекция, распространяясь по интерстициальной ткани, рано повреждает тубулярную систему. При уриногенном (восходящем) пиелонефрите инфекция поражает почку в виде клиньев, веерообразно, отдельными очагами, простирающимися от лоханки до поверхности почки. Между ними длительное время сохраняется нор-

мальная ткань паренхимы. При двустороннем пиелонефрите воспалительные очаги в почках распространены неравномерно, асимметрично (в противоположность ГН и нефросклерозу).

Острый пиелонефрит, как первичный, так и вторичный, протекает вначале в виде серозного, а затем в виде гнойного интерстициального воспалительного процесса. Учитывая это, различают острый серозный пиелонефрит и острый гнойный пиелонефрит. Острый серозный пиелонефрит наблюдается у 64%, острый гнойный пиелонефрит — у 36% среди всех больных острым пиелонефритом. В стадии острого серозного воспаления почка увеличена в размерах, напряжена. Паранефральная клетчатка резко отечна. Микроскопически обнаруживаются многочисленные периваскулярные инфильтраты в межпочечной ткани. Под влиянием соответствующего лечения острый серозный пиелонефрит претерпевает обратное развитие, однако он может перейти в стадию гнойного воспаления.

Острый гнойный пиелонефрит встречается в виде апостематозного нефрита, абсцесса и карбункула почки. Апостематозный нефрит — метастатический нагноительный процесс, при котором корковое вещество почки усеяно мелкими гнойниками. Почка несколько увеличена в размерах, серо-вишневого цвета. При снятии фиброзной капсулы видны множественные мелкие, размером от булавочной головки до горошины, абсцессы, расположенные одиночно или группами. Мелкие абсцессы могут сливаться, образуя крупный гнойник. Микроскопически обнаруживаются множественные очаги гнойного воспаления в интерстициальной ткани. В окружности мальпигиевых клубочков — скопления мелкоклеточных инфильтратов с очагами некроза. Мочевые канальцы сдавлены инфильтратами, располагающимися как в межпочечной ткани, так и в периваскулярных пространствах.

В $\frac{1}{4}$ всех случаев апостематозного нефрита отмечается его сочетание с карбункулом почки. В то время как для апостематозного нефрита характерны множественные мелкие абсцессы, для карбункула почки — наличие локализованного нагноительного очага, окруженного плотным воспалительным инфильтратом с прогрессирующим ростом без склонности к большому абсцедированию. По внешнему виду такой процесс в почке напоминает карбункул кожи, что дало основание называть его карбункулом почки. Размеры карбункула колеблются от чечевичного зерна до большого ореха, редко — больше. Карбункул бывает одиночным и множественным. Обычно поражается таким гнойным процессом одна почка, обе — лишь в 5% случаев. Всегда при этом наблюдается серозный педункулит. В лоханке — моча с примесью гноя. Уретерий лоханки и чашечек в состоянии резкой гиперемии, местами некротизирован и покрыт гнойными пленками. Карбункул, как и абсцесс почки, может вскрыться в одну из чашечек или в лоханку, что проявляется пиурией. При благополучном течении острого и

гнойного пиелонефрита происходит рассасывание инфильтратов, а на их месте — разрастание соединительной ткани. Замещение гнойных очагов соединительной тканью ведет к образованию на поверхности почки рубцовых втяжений.

При остром пиелонефрите воспалительный процесс вначале локализуется в межуточной ткани, а затем в него вовлекаются канальцы и в последнюю очередь клубочки. При переходе процесса в хроническую стадию возникают продуктивный эндартериит, гиперплазия средней оболочки сосудов и склероз артериол. Склероз артериол является одной из причин дальнейшей атрофии почки. Пиелонефритическое сморщивание почки вследствие атрофии ее паренхимы может быть настолько значительным, что почка весит всего 30—50 г. Для сморщенной пиелонефритической почки характерна следующая морфологическая картина: 1) хронический продуктивный воспалительный процесс в мозговом веществе почки с разрушением мальпигиевых пирамид; 2) воспалительный процесс с медленно прогрессирующим уничтожением кортикального вещества, возникновение картины «щитовидной почки», исчезновение клубочков; 3) множественные очаги хронического воспаления стенок лоханки с преимущественным поражением чашечек, их форникально-сосочковых зон. Картина «щитовидной почки» возникает вследствие рубцового сдавления канальцев области верхушек мальпигиевых пирамид, канальцы расширены, эпителий их сплюснут, а просвет заполнен белковыми массами.

Согласно морфологической классификации В. В. Серова и Т. Н. Ганзен (1973), в группе больных острым пиелонефритом выделены три формы: 1) серозная; 2) гнойная; 3) гнойная со значительно выраженной мезенхимальной реакцией. В группе больных хроническим пиелонефритом выделено шесть форм: 1) пиелонефрит с минимальными изменениями; 2) со стромально-клеточным компонентом; 3) с тубулостромальным компонентом; 4) со стромально-сосудистым компонентом; 5) смешанная форма пиелонефрита; 6) пиелонефрит с исходом в сморщивание почки. Сопоставив морфологические изменения с клиническим течением болезни, мы [Пытель Ю. А. и др., 1973] установили, что пиелонефрит с минимальными изменениями, со стромально-клеточным или тубулостромальным компонентом наблюдается в основном у лиц с длительностью болезни до 5 лет, пиелонефрит со стромально-сосудистым компонентом, смешанной формы или с исходом в сморщивание почки преобладает у лиц с длительностью заболевания свыше 5 лет. Приведенные формы пиелонефрита последовательно связаны между собой и представляют разные варианты течения единого заболевания.

Хронический пиелонефрит может сочетаться с туберкулезным поражением почки, что отмечено клиницистами в 35% случаев. Туберкулезные очаги в данном случае являются

как бы воротами для проникновения в почку возбудителей неспецифического воспаления. Наряду с этим наблюдаются случаи возникновения туберкулезного процесса в почке, пораженной до того неспецифическим пиелонефритом.

Осложнения пиелонефрита. (Пиелонефрит является частым осложнением нефролитиаза (в среднем в 50% случаев); в то же время пиелонефрит может предшествовать камнеобразовательному процессу в почке, что наблюдается у 36% всех больных пиелонефритом.)

Серьезным осложнением пиелонефрита является некроз почечных сосочков, обусловленный ишемией, острым нарушением кровообращения мальпигиевой пирамиды. В генезе некроза сосочков пиелонефрит среди других причин играет большую, иногда доминирующую, роль. Так, по нашим наблюдениям [Пытель Ю. А., 1972], среди 107 больных некрозом сосочков у 74,6% он обусловлен пиелонефритом. Отдельные зоны сосочка или весь целиком оказывается некротизированным, желто-серого цвета. У основания сосочка — зона демаркации. По отторжении омертвевшего сосочка основание его в пирамиде приобретает шероховатую поверхность. При этом отмечается деструкция стенок вен с тромбозом. Некроз и отторжение сосочка могут быть множественными.

Весьма тяжело протекает пиелонефрит у больных диабетом, являясь причиной их смерти в 12% случаях.

Ксантогранулематозный пиелонефрит встречается нередко. Многие клиницисты считают, что он возникает в результате очень длительного применения антибиотиков при воспалительных процессах в почке. Такое лечение изменяет свойства жизнедеятельности бактерий, приводит к нарушению метаболизма липидов. Чаще ксантогранулематозный пиелонефрит наблюдается у женщин, страдающих мочекаменной болезнью и сопутствующим пиелонефритом. Пораженная почка чаще бывает резко увеличенной, либо сморщенной, окутанной огромным инфильтратом, золотистого цвета, склерозированной околопочечной клетчатки. В межпочечной почечной ткани имеются гранулематозные пенистые клетки, плазматические клетки среди фиброзной ткани, в ней — очаги пластинчатых скоплений, содержащих липиды гистиоцитов. Преобладающими видами микроорганизмов являются золотистый стафилококк и протей. Клиническая картина болезни весьма напоминает новообразование почки.

Для эмфизематозного пиелонефрита характерно скопление газа как в почечной паренхиме, так и в околопочечной клетчатке при наличии в них инфекционного воспалительного процесса. Такой своеобразный процесс обусловлен способностью некоторых бактерий разлагать глюкозу на газ и кислоту. К таким бактериям относят протей, микробы группы *E. coli*, *aerobacter aerogenes*. Эмфизематозный пиелонефрит чаще всего наблюдается у больных сахарным диабетом.

Сочетание пиелонефрита с ГН наблюдается примерно у 10% больных ГН, устанавливаемым биопсией. Следует думать о возможности такого сочетания двух процессов, т. е. пиелонефрита и ГН, в каждом случае первичного неспецифического процесса в почке.

Паранефрит как осложнение острого пиелонефрита встречается у 10% больных, у которых предпринимают оперативное вмешательство по поводу апостематозного нефрита, карбункула почки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудителями пиелонефрита являются различные бактерии, преимущественно *E. coli*, вульгарный протей, стафилококк, псевдомонас, реже — клебсиелла, стрептококк, *Aerobacter aerogenes* и пр. В связи с широким применением в медицинской практике антибиотиков вид возбудителей пиелонефрита с каждым годом изменяется. Те бактерии, которые находили раньше у больных пиелонефритом, теперь стали сравнительно редкими и наоборот. Сейчас чаще находят как в посевах почечной ткани, так и в моче больных пиелонефритом смешанную инфекцию. Различная чувствительность бактерий к применяемым антибактериальным препаратам приводит к видо-вому изменению флоры, что способствует дальнейшему развитию пиелонефрита. По данным литературы последних лет, видовой состав микрофлоры мочи взрослых больных таков: кишечная палочка высевается в 30%, протей — в 17,2%, стафилококк — в 14,2%, псевдомонас — в 12%, стрептококк — в 6,5%, клебсиелла — в 0,7%, прочие редкие виды бактерий — в небольшом проценте случаев. Наиболее частое обнаружение в моче больных пиелонефритом кишечной палочки не означает еще, что она является первичным возбудителем болезни, поскольку часто происходит последующая смена возбудителя. По наблюдениям А. М. Войно-Ясенецкого (1978), возбудителями, вызвавшими острый гнойный пиелонефрит, у 50% больных был белый стафилококк, а у 42% — кишечная палочка.

Важным условием возникновения и развития пиелонефрита является следующее обстоятельство: он возникает тогда, когда локализации микроорганизмов в интерстициальной ткани почки содействуют общие и местные факторы, т. е. при определенном состоянии организма. Для развития пиелонефрита необходимы предрасполагающие к этому условия, а они могут быть различными. В. С. Рябинский (1963), Е. Kass (1966), Th. Stamey (1972) установили, что после внутривенного введения бактерий в почечной паренхиме содержится только 0,0001—0,00001 того количества, которое было введено подопытному животному. Это говорит о том, что невозможно вызвать в почке воспалительный процесс, если почка и мочевые пути не изменены. Среди предрасполагающих факторов для

возникновения и развития пиелонефрита особую роль отводят общему состоянию организма, его иммунным механизмам. Несомненно, что ослабление защитных сил организма, связанное с авитаминозом, нейрогуморальными расстройствами, заболеваниями печени и сосудистой системы, простудой, нарушением нервной трофики у так называемых спинальных больных, служит фоном, на котором может развиваться пиелонефрит.

Установлено, что возникновению пиелонефрита способствует латентно протекающий интерстициальный абактериальный нефрит. Он предрасполагает к развитию бактериального воспаления в интерстициальной ткани почки. Интерстициальный нефрит может быть вызван, помимо бактерий, различными химическими, физическими, токсико-аллергическими и комбинированными факторами.

Как возникновению, так и развитию пиелонефрита часто предшествуют функциональные расстройства уродинамики: нарушения сократительной способности цистоидов верхних мочевых путей, приводящие к уростазу, ослаблению и угасанию уродинамики, обусловленные чаще всего гормональной дискоординацией, что преимущественно имеется у женщин [Пытель Ю. А., Золотарев И. И., 1974]. Условиями, предрасполагающими к развитию пиелонефрита, являются дизэмбриологические процессы в почке, незрелость нефронов, создающих в ней ишемические очаги, а также различные аномалии мочевой системы, пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс. В генезе пиелонефрита несомненна роль метаболических расстройств, которые благоприятствуют фиксации микроорганизмов в почечной ткани.

Инфекция может проникнуть в почку не только гематогенным путем, но и по стенке мочеточника и его просвету в случае нарушенной уродинамики, путем пузырно-мочеточникового рефлюкса. При гематогенном пути микроорганизмы заносятся в почку из инфекционного очага, расположенного в отдаленных от нее органах и тканях. При уриногенном пути инфицирование почки осуществляется из мочевых и половых органов; при этом весьма существенную роль играют лоханочно-почечные рефлюксы, особенно когда имеется препятствие к нормальному пассажу мочи. Возможно также комбинированное занесение инфекции в почку гематогенным и уриногенным путями. В таких случаях микроорганизмы проникают из нижних мочевых путей и половых органов по венозному или лимфопозному руслу в общий круг кровообращения с последующим занесением в почку. В почке, пройдя клубочки, микробы проникают в капиллярную сеть, оплетающую канальцы, а оттуда в интерстициальную ткань, где и возникают воспалительные очаги. Инфекция, находящаяся в лоханке, также легко проникает в результате пиеловенозных рефлюксов в ток крови, а затем, вернувшись по артериальной системе в ту же почку,

оседает в ней, вызывая пиелонефритический процесс. Возбудители инфекции именно в этой почке находят наиболее благоприятные условия как для оседания, так и развития в ней воспалительного процесса, поскольку предшествовавшие пиелоренальные рефлюксы сделали почку весьма лабильной к микробному инфицированию [Пытель А. Я., 1959]. Из нижних мочевых путей инфекция может проникнуть и по просвету мочеточника, что чаще всего происходит при пузырно-мочеточниковом рефлюксе. Однако и при этом основным механизмом занесения инфекции в почечную паренхиму является гематогенный путь, обусловленный пиеловенозным рефлюксом.

Лимфогенный путь вторжения инфекции в почку сейчас отвергается. Лимфатические сосуды не являются путями проникновения микроорганизмов в почку, а служат коллекторами для выведения инфекции из почки.

Важной в практическом отношении является проблема взаимоотношений бактериурии и пиелонефрита. Возможность прохождения микроорганизмов через почечный фильтр без его повреждения в настоящее время отрицается. Пиелонефриту обычно предшествует и сопутствует бактериурия. Она отсутствует в тех случаях, когда имеется непроходимость соответствующего мочеточника или выключенный гнойный очаг в почке. Наличие бактериурии еще не означает, что имеется пиелонефрит или что он разовьется. Бактериурия может исчезнуть, не вызвав в почке воспалительных изменений. В то же время наличие одной только бактериурии не следует рассматривать как безвредное явление.

Помимо обычной бактериальной флоры, вызывающей пиелонефрит, его обострения и рецидивы могут зависеть от жизнедеятельности протопластов и L-форм бактерий. Под протопластами понимают бактерии, потерявшие клеточную оболочку и вследствие этого обладающие повышенной осмотической лабильностью. При пиелонефрите инфекция может поддерживаться протопластами весьма длительное время.

Установлено, что после исчезновения из почечной ткани жизнеспособных микробов бактериальные антигены сохраняются длительное время. Очаги скопления антигена могут быть причиной прогрессирующих изменений в почечной паренхиме. Местные иммунные реакции имеют место и могут играть весьма важную роль в патогенезе персистирующего пиелонефрита. Иммунодефицитные состояния облегчают развитие микробно-воспалительного процесса в почке. К. А. Великанов и соавт. (1977) установили, что у больных хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии показатели иммунологических реакций организма существенно не отличаются от таковых у здоровых людей. Наоборот, в активной и латентной фазах заболевания отмечаются четкая корреляция между тяжестью течения воспалительного процесса и уровнем иммуноглобулинов, повышенное содержание IgG. Это свидетельствует о значительном

нарушении иммунного равновесия организма. М. С. Игнатова и соавт. (1978), исследуя у больных пиелонефритом параметры системного и местного иммунитета, также показали особую роль гуморального иммунитета в механизме формирования и обратного развития микробно-воспалительного процесса в почечной паренхиме.

В возникновении пиелонефрита немалое значение приобретает педункулит — воспалительно-склеротический процесс в клетчатке почечного синуса, в воротах почки. При этом в одних случаях вследствие сдавления склерозирующим педункулитом отводящих лимфатических путей, проходящих сквозь клетчатку почечного синуса, нарушается лимфатический отток из почки, что способствует оседанию в ней микроорганизмов, приносимых кровью, в других — педункулит осложняет течение ранее возникшего пиелонефрита, особенно когда возникают приступы обструкции верхних мочевых путей [Пытель А. Я., 1959].

Острый пиелонефрит может перейти в хронический. Причиной этого являются: а) наличие в почке затихшего, но потенциально активного воспалительного очага и местных причин в паренхиме почки, поддерживающих его; б) рано прерванное, недостаточное лечение. Не менее существенная роль в переходе острой фазы пиелонефрита в хроническую принадлежит изменениям биологических свойств микроорганизмов: под воздействием антибиотиков и химиопрепаратов происходит трансформация возбудителей воспаления в L-формы бактерий и протопласты, постепенное возвращение к своей обычной форме существования и патогенности.

Выше было указано, что пиелонефриту, особенно первичному, может предшествовать интерстициальный нефрит, патогенез которого обусловлен не только одной бактериальной инфекцией. Имеется много сообщений о том, что длительное применение фенаcetина, злоупотребление им способствует развитию пиелонефрита. Будет правильным полагать, что длительный прием фенаcetина в больших дозах действительно может содействовать развитию интерстициального нефрита и тем самым является фактором, предрасполагающим к бактериальному пиелонефриту.

В развитии острого пиелонефрита исключительно большое значение имеют различные обструктивные факторы в мочевых путях, заболевания предстательной железы и семенных пузырьков, женских гениталий, новообразования и воспалительные процессы в тазу. Занос микроорганизмов в почку в большинстве случаев осуществляется гематогенным путем независимо от локализации первичного очага. Восходящий путь инфицирования почки возможен при нарушенной уродинамике верхних мочевых путей и наличии пузырно-мочеточниково-почечного рефлюкса.

СИМПТОМАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Симптоматология. При первичном остром пиелонефрите вначале преобладают признаки общего инфекционного заболевания, к которым затем присоединяются местные симптомы. При вторичном пиелонефрите с самого начала преобладают локальные симптомы. Заболевание возникает либо во время существования в организме внепочечного гнойного очага или вскоре после его ликвидации (карбункул, фурункулез, простатит, сальпингоофорит, пиодермия, мастит и др.). Наблюдающееся в последние годы изменение клинической картины болезни под воздействием различных лечебных и других факторов коснулось и пиелонефрита. Так, «классические» проявления апостематозного нефрита и карбункула почки встречаются все реже, уступая место стертым, атипичным формам. Это нередко вызывает затруднения как в распознавании данного заболевания, так и при проведении патогенетической терапии.

Болезнь начинается остро с высокой температуры, озноба, проливного пота. Появляются тупые боли в поясничной области, усиливающиеся с повышением температуры. Иррадиации болей в подвздошную область обычно не отмечается. Наблюдаются напряжение мышц поясничной области и часто ригидность брюшной стенки со стороны больной почки, наибольшая болезненность — при пальпации в костовертебральном углу. Больные жалуются на общую разбитость, жажду. Неприятные ощущения при мочеиспускании, дизурия или поллакиурия указывают на вовлечение в процесс мочевых путей. Отеки и повышение артериального давления могут возникать вследствие осложнения острого или хронического ГН вторичной инфекцией. Довольно быстро, в результате нарастающей интоксикации, состояние больных резко ухудшается: их беспокоит головная боль, иногда возникают рвота, тошнота. Вследствие обезвоживания организма вид больного быстро меняется. Приступы озноба повторяются несколько раз в течение суток. Вслед за ознобом температура повышается до 39—40 °С, после этого наблюдаются интенсивное потение, адинамия. В периоды между приступами гиперпирексии температура может снижаться до нормы или быть немного повышенной. Спустя 2—4 дня от начала заболевания в поясничной области пальпируется плотный и болезненный инфильтрат. Нередко вследствие ригидности брюшного пресса и мышц поясницы пальпация не позволяет ясно обнаружить границы и размеры инфильтрата. В начале болезни может отмечаться небольшая азотемия. Обычно обнаруживаются изменения в крови: значительный лейкоцитоз (до 30 000 и более), резкий нейтрофилез, анэозинофилия. При ухудшении состояния больного возможно

исчезновение лейкоцитоза, что является грозным признаком и сопровождается обычно небольшой эйфорией.

Если во время пальпации область почки болезненна, нет необходимости определять симптом Пастернацкого, который будет резко положительным.

Симптомы почечной недостаточности при одностороннем пиелонефрите обычно отсутствуют. При двустороннем, особенно распространенном, поражении почек могут отмечаться более или менее выраженные признаки почечной недостаточности.

Весьма тяжелым осложнением острого пиелонефрита является бактериемический шок, проявляющийся резким падением артериального давления ниже 80 мм рт. ст., резким уменьшением диуреза, метаболическим ацидозом; кожа при этом холодная, липкая. В основе этого состояния лежит интенсивное воздействие на жизненно важные органы микробного эндотоксина. Летальность превышает 30%.

Как острый, так и хронический пиелонефрит встречается чаще у женщин. Нередко наблюдается острый пиелонефрит у беременных (в 30% случаев — односторонний, в 70% — двусторонний). Чаще клинические проявления бывают справа. Возникновению острого пиелонефрита у беременных способствует снижение тонуса верхних мочевых путей, наступающее вследствие своеобразных гормональных сдвигов в организме. Пиелонефрит при первой беременности чаще возникает на 24—26-й неделе, при повторной — на 32—34-й неделе. К особенностям клинического течения у беременных относятся тупые боли внизу живота и более часто дизурия.

Тяжело протекает острый пиелонефрит у больных диабетом. Это обусловлено часто имеющимися у них такими поражениями почек, как гломерулосклероз и артериолосклероз.

У больных острым вторичным пиелонефритом, помимо симптомов гнойного процесса, часто наблюдаются признаки того или иного урологического заболевания: пиурия, гематурия, нарушение мочеиспускания.

Когда пиелонефрит в начальной, серозной, стадии не купируется, он переходит в следующую — гнойную стадию. Этому часто предшествует затяжная почечная колика.

К осложнениям острого пиелонефрита относится и гнойный паранефрит, наблюдаемый у 9% оперированных по поводу апостематозного нефрита и карбункула почки. Тяжелым осложнением является некроз почечных сосочков.

Диагностика. Наряду с общими симптомами болезни важное значение имеют исследования мочи, урологические и рентгенологические методы, радиоизотопное сканирование, эхография. Интерпретируя результаты анализов мочи, необходимо иметь в виду следующее: а) при первичном (гематогенном) пиелонефрите изменения со стороны мочи могут в течение первого периода болезни отсутствовать; б) при любом

остром гнойном заболевании в моче могут находиться белок, цилиндры, эритроциты как следствие воздействия токсинов и продуктов повышенного катаболизма на почки; в) лейкоцитурия может быть обусловлена не заболеванием почек, а исходить из воспалительного очага в нижних мочевых путях, половых органах.

Олигурия и высокая относительная плотность мочи зависят от больших потерь жидкости через легкие и кожу, от повышенного катаболизма. Протеинурия незначительная, в пределах 1—2‰. Иногда обнаруживается немного гиалиновых цилиндров в моче, редко — эпителиальные цилиндры. У большинства больных находят микрогематурию. Макрогематурия может возникнуть вследствие почечной колики, наблюдается при некрозе почечных сосочков, медуллярного вещества почки.

Важным признаком пиелонефрита является лейкоцитурия (пиурия). Она может отсутствовать лишь в первые дни болезни при первичном пиелонефрите и обструкции лоханки или мочеточника. Постоянно наблюдается бактериурия. Для определения микрофлоры и чувствительности ее к антибактериальным препаратам необходимо бактериологическое исследование. У 95% больных при подсчете обнаруживают более 100 000 бактерий в 1 мл мочи. В случае, когда при наличии клинических признаков острого пиелонефрита в моче не определяется большое количество бактерий, следует заподозрить нарушение проходимости верхних мочевых путей.

Существенную помощь в установлении стороны поражения, т. е. локализации воспалительного процесса в правой или левой почке, служит определение сравнительного лейкоцитоза: подсчет числа лейкоцитов в крови, взятой из пальца руки, кожи правой и левой сторон поясничной области. Тест этот бывает положительным у 75% больных.

При хромоцистоскопии наблюдается выделение из устья соответствующего мочеточника мутной мочи, замедленное выведение индигокармина.

Весьма ценными являются рентгенологические методы: на обзорном снимке видно увеличение размеров тени почки. В большинстве случаев на экскреторной урограмме тень мочевых путей с пораженной стороны выражена слабо или отсутствует, либо заполнение лоханки и мочеточника контрастным веществом происходит позже по сравнению с противоположной, здоровой, стороной. Поскольку острый пиелонефрит часто сопровождается реактивным отеком околопочечной и забрюшинной клетчатки, наступает резкое ограничение подвижности почки при дыхании или даже ее неподвижность, что ясно выявляется на сделанных во время вдоха и выдоха экскреторных урограммах и ретроградных пиелограммах. Контур поясничной мышцы со стороны поражения бывает неясным: отмечается небольшой сколиоз в сторону поражения. В случае на-

личия карбункула почки он проявляется феноменом сдавления чашечки и лоханки либо ампутацией одной или нескольких чашечек, напоминая картину опухоли. Когда карбункул вскрыется в чашечку или лоханку, на пиелограмме можно видеть заполнение контрастным веществом полости в почечной паренхиме.

Изотопная ренография и сканирование — методы, уточняющие функциональное и морфологическое состояние почек при остром пиелонефрите¹. В последнее время с диагностической целью применяют при карбункуле почки ультразвуковое сканирование. На эхограммах удается различить воспалительную деструкцию и процессы при злокачественных новообразованиях. Распознавание острого пиелонефрита возможно только на основании совокупности клинических, лабораторных, рентгенологических и других методов исследования.

Лечение. У многих больных в настоящее время острый пиелонефрит протекает очень тяжело, плохо поддается антибиотико- и химиотерапии и часто требует оперативного вмешательства, нередко экстренного.

Должное внимание следует уделять питанию больного: обеспечить необходимое количество калорий, учитывая повышенный катаболизм. В период ознобов показан стол № 7а (белков 25 г, жиров 60 г, углеводов 350 г, всего 2000 кал). После острого периода назначается диета, богатая белками и жирами, с целью покрыть дефицит, обусловленный сильным катаболизмом. При пиелонефрите поваренная соль (хлорид натрия) не противопоказана. Жидкость следует давать в виде соков, чая, клюквенного морса, минеральной воды. При резкой дегидратации показаны капельные внутривенные вливания физиологического раствора изотонического раствора глюкозы (2—2,5 л в сутки). Больным старческого возраста, у которых часто имеется метаболический ацидоз, назначают бикарбонат натрия перорально, а при резком ацидозе — внутривенно (100—200 мл 2—3% раствора). При болях применяют антиспастические препараты. При обструкции верхних мочевых путей показана катетеризация мочеточника, а если она неэффективна, — необходима операция.¹

Из медикаментозных средств внутривенно назначают уротропин, цитотропин, внутрь — сульфаниламидные препараты, особенно этазол, бисептол. В начальных стадиях заболевания хороший эффект может дать прием в течение 2—3 дней микстуры следующего состава: пирамидона 2 г, уротропина 3 г, дистиллированной воды 200 мл; назначают ее 5 раз в день по 20 мл. После этого в течение 2—3 дней больные получают сульфаниламиды. Если болезненный процесс не купируется,

¹ О радиоизотопных исследованиях при остром пиелонефрите см.: Н. А. Лопаткин и др. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. — М.: Медицина, 1977, с. 77.

необходима антибиотикотерапия с учетом показателей антибиотикограмм. Определение чувствительности микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам позволяет более рационально проводить лечение больных острым пиелонефритом. При кокковой флоре показано применение одного из следующих антибиотиков: тетрациклина, пенициллина, эритромицина и др., а при кишечной палочке, протее — синтомицина, террамицина, мономицина, левомецетина, сигмамицина, циклосерина и др. Назначение антибиотиков следует сочетать с приемом клюквенного морса, а также с приемом внутрь одного из сульфаниламидных препаратов. При тяжелом течении назначают два антибиотика широкого спектра действия [Ullmann V., 1977]. Целесообразно применять также препараты, диффундирующие в интерстициальную ткань почки в биологически активной форме: нитрофураны, солафур, налидиксовую кислоту (невиграмон и др.). Нитрофураны показаны при инфекции, резистентной к антибиотикам. Естественно, что положительный эффект этой терапия может дать при условии, что проходимость мочевых путей не нарушена.

Если в результате указанного лечения тяжесть заболевания не уменьшается или нарастает, что чаще всего наблюдается при наличии очень вирулентной и резистентной к антибиотикам бактериальной флоры либо при непроходимости верхних мочевых путей, необходимо оперативное вмешательство. Например, когда пиелонефрит протекает в гнойной форме, в виде апостематозного нефрита, карбункула почки. Операцию производят обычно в срочном порядке, так как промедление грозит поражением второй почки, развитием сепсиса с гнойными метастазами в другие органы. Цель операции заключается в приостановлении воспалительно-гнойного процесса в пораженной почке, в предотвращении его возникновения в контралатеральной здоровой почке. При апостематозном нефрите производят декапсуляцию почки, нефростомию и дренирование паранефральной клетчатки, при карбункуле почки — рассечение его, декапсуляцию, нефростомию. Операции носят органосохраняющий характер. Только при наличии множественных карбункулов с большой зоной поражения приходится производить нефрэктомию. По данным Z. Szendrői и соавт. (1972), летальность среди оперированных по поводу острого пиелонефрита составила 28,7%, а среди неоперированных — 54%. Среди оперированных больных выздоровление и восстановление трудоспособности наступает у 72%.

СИМПТОМАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

В большинстве случаев хронический пиелонефрит представляет следствие неизлеченного острого пиелонефрита и может протекать с самого начала без острых проявлений. Жен-

щины заболевают гораздо чаще мужчин. Пиелонефрит у женщин наблюдается чаще в возрасте 20—25 лет, а у мужчин — в 45—55 лет.

Хронический пиелонефрит часто приводит к ХПН. В $\frac{1}{3}$ всех случаев уремии причиной ее является хронический пиелонефрит, приводящий к так называемой сморщенной почке.

Все чаще приходится наблюдать больных, у которых пиелонефрит сочетается с гломерулонефритом. Патологический процесс в почке, обусловленный ГН, может служить благоприятной почвой для присоединения неспецифического пиелонефрита и наоборот. Это наблюдается у 10% больных ГН [Schöne D. et al., 1974].

Односторонний пиелонефрит. Симптоматология. В начальных стадиях болезнь протекает практически бессимптомно и выявляется через много лет после какого-либо воспалительного процесса в мочевых путях. Нередко заболевание обнаруживается при исследовании мочи, повышении артериального давления, появлении признаков почечной недостаточности.

Болезнь проявляется общими и местными симптомами. К общим симптомам относят быструю утомляемость, общую слабость, годовные боли, сухость кожи, изменение цвета лица, принимающего землистый оттенок, анемию, анорексию, а впоследствии — тошноту, рвоту. Явления интоксикации у больных при одностороннем пиелонефрите отсутствуют благодаря компенсаторной деятельности контралатеральной почки. К местным симптомам относят тупые боли в пояснице, иногда сочетающиеся с незначительной дизурией, полиурию в начальной стадии болезни, олигурию — в конечной. Больные нередко обращаются с жалобами на боль и эпигастральной области и быструю утомляемость. В анамнезе у 70% больных хроническим пиелонефритом имеются указания на цистит, часто рецидивировавший.

Болезнь протекает с периодическими обострениями воспалительного процесса в интерстициальной ткани под видом необъяснимой лихорадки. Бессимптомный период может быть длительным. У $\frac{1}{3}$ больных болезнь с самого начала протекает латентно, на протяжении многих лет не привлекая к себе внимания самого пациента.

У женщин в возрасте 18—20 лет вспышка пиелонефрита часто проходит под видом так называемого дефлорационного цистита, а в дальнейшем — пиелита беременных. Частые обострения бывают до 35—45-летнего возраста, а затем становятся редкими. Болезнь распознается главным образом по значительной лейкоцитурии, прогрессирует обычно медленно, трудоспособность снижается, возникают явные симптомы почечной недостаточности. Нередкими осложнениями являются гипертония, нефролитиаз.

Боли тупого характера в пояснице постоянны. При бимануальном исследовании области почки боль усиливается. Когда возникает обструкция верхних мочевых путей, боли становятся еще сильнее. Температура обычно нормальная и лишь у 20% больных периодически бывает субфебрильной. В периоды обострения воспалительного процесса в почке или нарушения пассажа мочи температура повышается значительно. Дизурия указывает на наличие воспалительного процесса в мочевом пузыре или уретре. Лейкоцитурия у одних больных постоянная, у других — перемежающаяся. Альбуминурия незначительная, как и цилиндрурия. Гематурия непостоянная и лишь микроскопическая. Постепенно, по мере нарастающего сморщивания почки, изменения в моче становятся все менее выраженными и наконец исчезают. Относительная плотность мочи длительное время остается нормальной. Следовательно, при одностороннем, пиелонефрите, приведем к сморщенной почке, патологические элементы в моче отсутствуют либо весьма скудны.

Диагностика. Распознавание хронического пиелонефрита базируется на соответствующих данных анамнеза, результатах анализа мочи, показателях функционального состояния почек, артериального давления, рентгенологического и радиоизотопного исследований почек и мочевых путей. Анамнез в известной мере позволяет установить, имеется ли у больного первичный или вторичный пиелонефрит, каковы входные ворота инфекции, особенности течения заболевания и т. п. Большое место занимают специальные методы исследования мочи: определение степени лейкоцитурии, бактериурии, вида инфекции, чувствительности ее к лекарственным препаратам и др.

В настоящее время в нашей стране широко используется метод подсчета форменных элементов мочи по Нечипоренко. Сравнительные показатели содержания форменных элементов в моче при пиелонефрите, ГН и других заболеваниях почек приведены ниже [Grossmann D., 1970].

Сравнительные показатели содержания форменных элементов и белка в моче у здоровых лиц и при различных заболеваниях почек

У здоровых лиц

Эритроциты	100—400 в минуту
Лейкоциты	300—700 » »
Цилиндры	0—2 » »
Белок	10—20 мг в день

У больных острым пиелонефритом

Эритроциты	2 000—10 000 в минуту
Лейкоциты	30 000—500 000 » »
Цилиндры	50—100 » »
Белок	200—1 000 мг в день

У больных хроническим пиелонефритом

Эритроциты	1 000— 4 000	в минуту
Лейкоциты	6 000—30 000	» »
Цилиндры	10— 200	» »
Белок	100— 1 500	мг в день

У больных острым диффузным ГН

Эритроциты	60 000—500 000	в минуту
Лейкоциты	6 000— 25 000	» »
Цилиндры	500— 1 500	» »
Белок	500— 2 000	м в день

У больных хроническим нефритом

Эритроциты	20 000—60 000	в минуту
Лейкоциты	1 000— 1 500	» »
Цилиндры	10— 200	» »
Белок	500— 1 500	мг в день

У больных с НС

Эритроциты	100— 400	в минуту
Лейкоциты	1 500— 2 000	» »
Цилиндры	1 000— 2 000	» »
Белок	2 000—10 000	мг в день

Степень лейкоцитурии периодически меняется; она то высока, то незначительна. У 15% больных в момент обследования лейкоцитурия может совсем отсутствовать. Однократный отрицательный анализ еще не позволяет исключить хронический пиелонефрит.

Считавшееся до недавнего времени характерным для пиелонефрита наличие в моче клеток Штернгеймера—Мальбина оказалось несостоятельным. Обнаружение этих клеток указывает на наличие в мочевой системе воспалительного процесса, не устанавливая его локализации. Нахождение в моче так называемых активных лейкоцитов может говорить в пользу пиелонефрита лишь при наличии других патогномичных для него признаков¹.

У 86% больных хроническим пиелонефритом находят в моче патогенные микробы, а в половине случаев — несколько видов одновременно. Степень бактериурии определяют бактериологическими методами, а также калориметрическими исследованиями. Среди последних распространение получил красочный тест ТТХ (трифенил-тетразолий-хлорид). Он бывает положительным в 85% случаев и ценен для выявления латентного пиелонефрита и оценки проводимого лечения. Также надежным является нитритный тест Грисса. Как тест ТТХ, так и тест Грисса заслуживают применения, особенно в поликлинической практике, где не всегда возможны подсчет бактерий в культуре и определение резистентности. По данным

¹ О сравнительной оценке методов определения лейкоцитурии и степени диагностической ее ценности говорится в статье Ю. А. Пытеля и С. Б. Шапиро (Лаб. дело, 1970, № 7, с. 387), а также С. Б. Шапиро (Урол. и нефрол., 1973, № 5, с. 64).

В. С. Рябинского (1970), результаты пробы Грисса в 88% случаев совпадают с данными количественного подсчета бактерий. Достаточно точным способом определения степени бактериурии является упрощенный метод посева мочи в разных секторах чашки Петри.

В последнее время находят применение другие ускоренные тесты, особенно метод погруженных в мочу пластинок, покрытых специальной питательной средой,— так называемый тест Uricult, а также глюкозоспецифический бумажный тест Uriglox. Пластинка для теста Uricult покрыта с одной стороны агаром, на котором растут все виды бактерий, а с другой — видоизмененным агаром, на котором растут только грамотрицательные бактерии и энтерококки, т. е. тест — урикульт патогенная флора, обычно встречающаяся в моче. Пластиночные методы требуют инкубации в течение 12—16 ч. Тест Uricult и другие пластиночные методы весьма просты и удобны как в техническом выполнении, так и в интерпретации получаемых результатов. Они оказываются положительными у 95% больных с истинной бактериурией.

Хромоцистоскопия и экскреторная урография позволяют судить, какая из почек поражена, а также о степени ее функциональной способности. У $\frac{1}{3}$ больных пиелонефритом при цистоскопии индигокармин выделяется нормально, что специфично для этого заболевания, так как поражение паренхимы носит очаговый характер. О функциональной способности почек можно судить по результатам клиренс-методов, сопоставляя полученные данные исследования мочи каждой почки в отдельности. Путем определения коэффициента очищения каждой почкой, например, эндогенного креатинина, можно установить односторонность или двусторонность процесса, степень резервных возможностей каждой почки, наибольшую потерю их функциональной способности. Нарушение почечного кровотока и уменьшение клубочковой фильтрации при пиелонефрите наступают намного позже расстройств функции канальцев, в частности их дистального отдела. Е. М. Тареев (1972), Р. Ørstein (1966) и др. констатировали у больных хроническим пиелонефритом сильно ограниченный клиренс ПАГ, фильтрационную фракцию клиренса инулина при пиелонефрите выше 0,2, а для ГН — ниже 0,2. Однако это наблюдение касалось не всех больных. По данным Н. Sarge (1976), у 70% больных хроническим пиелонефритом клиренс ПАГ снижен, у 44% снижен клиренс инулина, у 55% повышена фракция инулина. В противоположность ГН при пиелонефрите вследствие канальцевых нарушений обнаруживаются потеря натрия и калия, гиперфосфатемия, гипокальциемия.

Радиоизотопные методы исследования также применяются в диагностике почечной патологии. О функциональном состоянии почек и верхних мочевых путей можно судить по результатам изотопной ренографии, а о некоторых

морфологических особенностях почки — по сканограмме. Ренография с ^{131}I -гиппураном устанавливает асимметрию функций правой и левой почек как при одностороннем, так и двустороннем поражении. Асимметрия выражена наиболее рельефно в экскреторной фазе. На сканограммах находят уменьшение накопления неогидрина, неравномерность его распределения в пораженной почке, нечеткость ее контуров, а вдалекозашедших стадиях болезни — отсутствие накопления препарата пораженной почкой. Н. А. Лопаткин и соавт. (1977), производя у 468 больных односторонним пиелонефритом радиоизотопные исследования, установили у 459 различную степень нарушения кровоснабжения, секреции и эвакуации. Это позволило судить о функционально-топографическом состоянии как пораженной почки, так и контралатеральной, что весьма важно для решения вопроса о лечении, особенно оперативном.

Односторонний и двусторонний пиелонефрит часто приводит к гипертонии. Частота ее по наблюдениям клиницистов, колеблется от 26 до 68%. По данным А. Я. Пытеля и других авторов, артериальная гипертония имеется у 32% находящихся в стационаре больных хроническим пиелонефритом. Гипертония при пиелонефрите переносится больными длительное время сравнительно легко. Лишь в терминальной стадии возникает злокачественно текущая гипертония.

Биопсия почки обычно является заключительным этапом исследования. Она показана в тех случаях, когда возникают большие затруднения в диагностике, например при пиелонефрите, сочетающемся с артериальной гипертонией, патогенез которой неясен. Биопсия может оказаться полезной при смешанных формах хронического ГН и пиелонефрита. Следует иметь в виду, что отрицательные данные биопсии еще не свидетельствуют об отсутствии пиелонефрита. По данным Х. Дутца и соавт. (1970), среди больных с клиническими признаками пиелонефрита только у 42% диагноз был подтвержден биопсией; сочетание ГН с пиелонефритом отмечено у 4% больных; в 22,7% случаев были обнаружены артериолосклеротические изменения без пиелонефрита и в 28,1% — нормальные показатели. По наблюдениям Ю. А. Пытеля и соавт. (1973), применивших инцизионную биопсию почек у 196 больных пиелонефритом, совпадение клинического и морфологического диагноза, т. е. подтверждение клинически диагностированного пиелонефрита при микроскопическом исследовании, было получено у 145 (74%). У 38 больных (20%) диагноз хронического пиелонефрита, установленный на основании клинических данных, морфологически подтвержден не был. У 13 больных (6%) диагноз пиелонефрита был установлен только на основании морфологического исследования биоптата. У этих больных инцизионная биопсия позволила выявить скрытые формы пиелонефрита, которые клиницисты не могли распознать обычными диагностическими методами. Следователь-

но, процент расхождений диагнозов при клинически-морфологическом сопоставлении значителен.

Рентгенодиагностика является одним из методов, применяемых при заболеваниях почек. В начальных стадиях пиелонефрита на экскреторных урограммах отмечается уменьшение концентрационной способности почки и замедленное выделение ею контрастного вещества, т. е. признаки нарушенного тонуса лоханки, чашечек и мочеточника. У 30% больных в разных фазах болезни на урограммах обнаруживаются признаки локальных спазмов лоханочно-чашечной системы, деформация чашечек и лоханки в виде небольших дефектов наполнения, обусловленных отеком, инфильтратом их стенок и клетчатки почечного синуса. Так как нарушение уродинамики прогрессирует, то с течением времени спастическая фаза сменяется гипотонической и атонической фазами, что приводит к расширению чашечек, деформации лоханки с последующим расширением ее. Начальные отделы чашечек делаются округленными, конусы сосочков исчезают, чашечки принимают грибовидную форму. С течением времени малые чашечки вследствие склероза почечной ткани и педункулита постепенно сближаются. Вертикальное положение почки указывает на ее сморщивание. Такие характерные для хронического пиелонефрита изменения на экскреторных урограммах отмечаются у 74% больных [Пытель А. Я., Пытель Ю. А., 1966] (рис. 41, 42, 43). К почечной ангиографии приходится прибегать в тех случаях, когда необходимо решить вопрос о нефрогенной природе гипертонии, о стенозе почечной артерии и т. п.

Поскольку ни один из перечисленных методов, взятых в отдельности, не является абсолютно достоверным, необходимо многостороннее изучение больного на основании тщательного общеклинического исследования, применения лабораторных, функциональных, рентгенологических, радиоизотопных и других методов.

Двусторонний пиелонефрит. Симптоматология. Клиническая картина болезни складывается из признаков воспалительного поражения почек и почечной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на головную боль, быструю утомляемость, ноющие боли в пояснице. Обнаруживаются умеренная анемия, полиурия, часто поллакиурия, изостенурия, незначительная протениурия, микрогематурия, интенсивная лейкоцитурия и бактериурия. При возникновении почечной недостаточности появляются бледность и сухость кожных покровов, анорексия, затем тошнота, часто рвота, носовые кровотечения. Со временем анемия становится более выраженной, снижается относительная плотность мочи, постепенно исчезают патологические элементы в ней. Характерно, что у больных хроническим пиелонефритом сохраняется на протяжении многих лет более или менее удовлетворительная функция почек: недостаточная концентрационная способность при все еще хорошей способ-

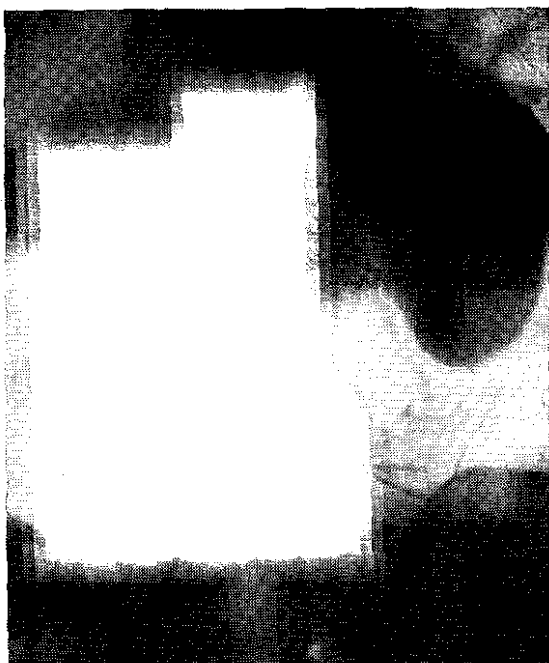


Рис. 41. Экскреторная урограмма. Левосторонний хронический пиелонефрит.



Рис. 42. Ретроградная пиелoureтерограмма справа. Деформация нижней чашечки, хронический пиелонефрит.

Рис. 43. Аортограмма (нефрографическая фаза). Пиелонефритически сморщенная правая почка.



ности к разведению мочи как следствие воспалительного процесса в мозговом слое почки, нарушающего концентрационный механизм. Помимо этого, у многих больных имеется недостаточная реабсорбция натрия и калия. Часто нарушается секреция ионов водорода, так же как и возможность образования аммония, что приводит к ацидозу. Ацидоз, почечная потеря кальция, а затем фосфатов приводят иногда к возникновению вторичного паратиреоидизма с почечной остеодистрофией. Клиренс ПАГ в далеко зашедших стадиях пиелонефрита снижается сильнее, чем клиренс инулина, что обусловлено преимущественным поражением канальцев вследствие интерстициального процесса, тогда как при ГН наблюдается обратная картина.

В периоды обострения воспалительного процесса в почках появляется лейкоцитоз. Тогда же отмечается субфебрилитет, высокая температура бывает сравнительно редко. В клинической картине болезни анемия может занимать доминирующее место.

Д и а г н о с т и к а. Биохимическими исследованиями удается установить нарастание уровня в крови остаточного азота, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, индикана с одновременным уменьшением содержания этих продуктов азотистого обмена в моче. Хромоцистоскопия может быть полезной лишь в начальных стадиях двустороннего пиелонефрита. Индиго-

карии выделяется из обоих устьев мочеточников с опозданием и неодинаковой интенсивностью. Из рентгенологических методов находит применение экскреторная инфузионная урография, однако она допустима только у больных с содержанием мочевины в крови менее 16,65 ммоль/л и при условии производства отсроченных снимков, т. е. спустя 20, 30, 60 мин после внутривенного введения рентгеноконтрастного вещества.

Иногда необходима биопсия почки, однако из-за ее сморщивания и малых размеров получить кусочек ткани пункционным методом удается далеко не всегда. В таких случаях прибегают к биопсии путем хирургического обнажения почки.

Итак, в диагностике как одностороннего, так и двустороннего хронического пиелонефрита ведущее место занимают клинико-лабораторные, бактериологические исследования, а в оценке функциональных и морфологических изменений почек и верхних мочевых путей — рентгенологические методы. Изотопные исследования позволяют уточнить степень функционально-топографических изменений в каждой почке. В то время как при двустороннем пиелонефрите, приводящем к почечной недостаточности, ценность рентгенодиагностических методов ограничена, радиоизотопные исследования позволяют судить о функциональном состоянии каждой почки в отдельности.

У больных сахарным диабетом пиелонефрит встречается часто, причем двусторонний. По данным W. Bruns (1969), пиелонефрит имеется у 25,7% больных диабетом, т. е. в 2 раза чаще, чем у людей, не страдающих этим заболеванием. Около 40% больных диабетом многократно переносят острые атаки и обострения пиелонефрита; отмечается также большая склонность к рецидивированию.

Дифференциальная диагностика в отношении хронического ГН может оказаться весьма затруднительной, когда он осложняется пиелонефритом или когда при пиелонефрите моча стерильная, без изменений ее осадка. Почечная недостаточность, гипертония и их последствия могут быть тождественными для обоих этих заболеваний. Наличие отеков, признаков НС говорит об отсутствии пиелонефрита. Для этого заболевания протеинурия свыше 2‰ — весьма редкое явление. Решающими для диагностики часто служат результаты рентгенологического обследования больных. Лейкоцитурия бывает преимущественно при пиелонефрите. Диагностическое значение так называемых активных лейкоцитов невелико. Бактериологические данные у 25% больных пиелонефритом оказываются отрицательными. При дифференциальной диагностике должны учитываться различные обструктивные процессы в мочевых путях. У мужчин первичный пиелонефрит — явление относительно редкое. Так называемый интерстициальный фенацетиновый нефрит часто сочетается с пиелонефритом; для распознавания его важен соответствующий анамнез, указание на длительное лечение фенацетинсодержащими препаратами.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Основными лечебными мероприятиями являются применение антибактериальных препаратов и восстановление нормального пассажа мочи там, где он нарушен. Если пассаж мочи не восстановлен, все виды медикаментозного лечения неэффективны. Для восстановления пассажа мочи прибегают чаще всего к оперативным методам, например к удалению конкремента из лоханки или мочеточника, устранению пиелоуретеральной стриктуры нефроптоза, к аденомэктомии и др.

Препаратов для лечения больных пиелонефритом предложено чрезвычайно много. Наиболее целесообразно сочетание антибиотиков с препаратами сульфаниламидного, нитрофуранового ряда, налидиксовой кислоты и др.

При выборе антимикробных средств необходимо учитывать результаты бактериологического исследования мочи, определения чувствительности микроорганизмов к соответствующим антибактериальным препаратам. Следует назначать также лекарственные средства, которые диффундировали бы в почечный интерстиций в наиболее биологически активной форме. Если у больного хроническим пиелонефритом экскреторная урограмма оказывается нормальной или весьма незначительно измененной, можно ожидать, что лечение окажется эффективным. Если положительного результата от медикаментозного лечения достичь не удастся, то необходимо подвергнуть больного всестороннему урологическому обследованию на предмет поисков причин, приведших к вторичному пиелонефриту и поддерживающих процесс.

При хроническом пиелонефрите приходится проводить на протяжении длительного времени антибактериальную терапию, при которой, однако, создаются благоприятные условия для возникновения резистентности микрофлоры к данным препаратам. Вследствие этого возникают значительные трудности при решении вопросов, связанных с лечением, когда у больного продолжается бактериурия, а антибиотикограммы указывают на отсутствие чувствительности микрофлоры к различным антибиотикам и химиопрепаратам. Это заставляет чередовать лекарственные препараты и назначать больным новые, ранее не применявшиеся. Практика показывает, что новые антибактериальные средства оказываются эффективными не только вследствие высокой их чувствительности, но и потому, что на протяжении некоторого времени не возникает резистентности к ним микроорганизмов. Часто приходится убеждаться, что новый антибиотик оказывается весьма эффективным только в течение определенного времени, обычно 2—3 года, а затем со временем чувствительность к нему бактерий все более снижается.

Следовательно, при лечении больных пиелонефритом необходимо периодически менять препараты.

При назначении antimикробных препаратов и определении их дозировки необходимо учитывать степень активности воспалительного процесса в почке и видовой состав микрофлоры. Следует выяснить, какие лекарственные препараты получал пациент ранее и как он их переносил. Выбор антибактериального препарата зависит от функционального состояния почек и печени. При нарушении их деятельности antimикробные средства не смогут дать надлежащий лечебный эффект, а, наоборот, окажут токсическое воздействие на барьерные органы и системы организма. Несомненно, что проблема нефро- и гепатотоксичности ряда антибактериальных препаратов имеет особое значение как при проведении длительных прерывистых, так и непрерывных курсов лечения, на которых зиждется современное лечение пиелонефрита. Это относится не только к антибиотикам, но и к химиопрепаратам.

При назначении антибактериальных средств следует исходить из результатов динамического определения микрофлоры и ее чувствительности к этим средствам. Лечение должно быть продолжительным и упорным. Применяемые препараты должны обладать широким спектром бактерицидного действия, выделяться почками и находиться в моче в достаточно высокой концентрации. Вначале показано лечение нитрофуранами, сульфаниламидами, препаратами налидиксовой кислоты и др. В случае отсутствия должного терапевтического эффекта следует перейти к лечению антибиотиками, особенно при обострении болезни, очередных острых атаках пиелонефрита. Из групп сульфаниламидных препаратов наиболее эффективны этазол, бисептол и др. Целесообразно применять аминобензол, сульфонилмочевину, уросульфан. Нитрофураны активны по отношению к протее, кишечной палочке, стафилококку, энтерококку. При лечении нитрофуранами удается достичь исчезновения инфекции в моче, значительного улучшения и выздоровления у 48% больных. При грамотрицательной флоре терапевтического эффекта можно ожидать от лечения препаратами налидиксовой кислоты (невиграмон) и 5-НОК.

В тех случаях, когда антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны не оказывают нужного действия вследствие того, что бактериальная флора стала к ним резистентной, целесообразно включить в комплекс терапевтических средств клюквенные экстракты. Клюквенный экстракт содержит большое количество бензоата натрия, переходящего в печени под влиянием аминоуксусной кислоты (глицина) в гиппуровую кислоту, которая выделяется почками. Гиппуровая кислота оказывает в почке и мочевых путях бактериостатическое действие. Максимальный бактериостатический эффект проявляется при pH 5,0—5,5; такой уровень достигается в случае приема тионина (ежедневно в количестве от 4 до 10 г). Лучше всего лечение клюквенным экстрактом проводить в сочетании с нитрофурановыми препаратами.

В связи с тем что при лечении антибиотиками и химиопрепаратами в организме больных часто развиваются резистентные к ним микроорганизмы, оправданно стремление возвратиться к назначению старых, испытанных препаратов и их комбинациям (уротропин, цилотропин, бензоат натрия и др.). Благодаря сочетанию их с сульфаниламидами, антибиотиками и нитрофуранами, препаратами налидиксовой кислоты удается достичь удовлетворительных результатов.

Антибактериальную терапию следует проводить на фоне других лечебных мероприятий по усилению защитных сил больного, повышению сопротивляемости организма инфекции. Необходимо соблюдение режима, рациональное питание при достаточном содержании калорий и витаминов, частое пребывание на воздухе, использование лечебной физкультуры, а также устранение сопутствующих патологических состояний общего характера и местных воспалительных очагов. У больных со вторичным хроническим пиелонефритом в комплексе лечебных мероприятий важное значение имеет устранение патогенетических механизмов, ему предшествовавших: обструктивные процессы в мочевых путях, уролитиаз, везико-уретеральный рефлюкс, аденома предстательной железы и др.

Не следует назначать медикаментозное лечение, не зная функционального состояния почек больного. При нарушенной деятельности почек значительно снижается концентрация лечебных препаратов в почечной ткани и моче, а также возможна опасность кумуляции и вследствие этого токсическое действие препаратов на организм. Наряду с необходимостью высокой концентрации лекарственных веществ в крови при лечении пиелонефрита во много раз важнее высокая концентрация их в моче.

Добиться стойкого терапевтического эффекта у больных хроническим пиелонефритом можно только при проведении длительного антибактериального лечения. Такое лечение обусловлено не только особым упорством воспалительного процесса, но и сопротивляемостью организма. Оно зависит от сте-

Антибиотики противопоказаны	Антибиотики и другие препараты должны применяться с осторожностью	Препараты могут применяться
Полимиксины Стрептомицин Циклосерин	Тетрациклин Нитрофураны Пенициллин в больших дозах	Пенициллин в обычных дозах Левомецетин (хлорамфеникол) Ампициллин Цефалоспорины Сульфаниламиды Препараты налидиксовой кислоты

Таблица 3. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов при лечении больных пиелонефритом

Возбудитель инфекции	Новоблоцин	Хлорамфеникол	Ампициллин	Тетрациклин	Гентамицин	Полимиксин	Цефалоспорины	Сульфаниламиды	Нитрофураны
E. coli	0	++++	++++	++	-	-	++	+++	+++
Proteus vulgaris	+++	++	+	0	-	-	++	++	+
Enterococcus	++	++	+++	+	-	-	+	+	+++
Staphylococcus	+++	+++	+++	++	-	-	++	++	+++
Aerobacter aerogenes	0	++	+	+	-	-	++	++	+++
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	+++	+++	0	+	0

Условные обозначения: 0 — препарат неэффективен; — препарат не показан; + препарат слабоэффективен; ++ препарат эффективен; +++ препарат весьма эффективен.

пени выздоровления от первичного инфекционного заболевания, в результате которого возник пиелонефрит, от вида и резистентности микрофлоры к лекарственным препаратам. Чем раньше начато интенсивное лечение, тем больше шансов на излечение. Длительность процесса и его активность приводят в конце концов к пиелонефритическому сморщиванию почки.

У больных со вторичным хроническим пиелонефритом внимание врача должно быть обращено не только на воспалительный процесс в почке, но и на местные факторы, которые явились причиной, предрасполагающей к развитию пиелонефрита (различные виды нарушения уродинамики, аномалии развития верхних и нижних мочевых путей и др.).

Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов при различных видах возбудителей пиелонефрита приведена в табл. 3.

При наличии ХПН, в зависимости от ее степени, следует учитывать допустимые дозы антибиотиков и химиопрепаратов. Приводим схему условий, при которых возможна или нежелательна антибиотикотерапия пиелонефрита, протекающего с относительной почечной недостаточностью (см. стр. 301).

В тех случаях, когда у больных клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, а остаточный азот в сыворотке крови более 19,98 ммоль/л, вряд ли можно ожидать терапевтически эффективной антибактериальной концентрации препаратов в почечной ткани и моче. Естественно, лучшие результаты наблюдаются при одностороннем пиелонефрите, поскольку хорошая функция контралатеральной почки берет на себя элиминацию лекарственных веществ, циркулирующих в большом количестве в крови. При небольшом нарушении почечной функции (содержание остаточного азота в крови до 49,98 ммоль/л) кон-

центрация лекарственных препаратов в моче еще такова, что они оказывают достаточное терапевтическое действие. Вследствие этого длительная терапия у таких больных показана.

От сульфаниламидов не следует ожидать большого терапевтического эффекта при наличии у больного почечной недостаточности, протекающей со значительным снижением концентрационной способности почек. В случае применения препаратов налидиксовой кислоты возможно ухудшение общего состояния вследствие токсического воздействия их на организм.

У больных двусторонним пиелонефритом часто наблюдается анемия. Помимо назначения препаратов печени, витамина В₁₂, необходимы переливания цельной крови и эритроцитарной массы.

В лечении хронического пиелонефрита весьма существенное значение имеют курортные факторы, сочетание питьевого режима с физиотерапевтическими процедурами, направленными на улучшение почечного кровотока, нормализация почечной функции, уродинамики. Курортное лечение с целью повышения диуреза показано в Трускавце, Ессентуках, Железноводске, Саирме.

Хирургическое вмешательство, главным образом у больных с вторичным хроническим пиелонефритом, показано в случаях нефроуретеролитиаза, нарушенного пассажа мочи, при перитуретерите, стриктурах мочеточника и других процессах в верхних мочевых путях, а также по поводу аденомы предстательной железы, везико-уретероренального рефлюкса и др.

Трудоспособность у больных хроническим пиелонефритом на протяжении длительного времени сохраняется, однако им противопоказано переутомление. Рекомендации в отношении труда должны строиться с учетом функционального состояния почек.

Таким образом, при пиелонефрите с ненарушенным оттоком мочи, при сохранившейся функции почек, благодаря применению соответствующих активных химиопрепаратов и антибиотиков, как и общих методов лечения, у многих больных удается достичь значительного и стойкого улучшения, а у 35% лечившихся — выздоровления. Успеха в лечении больных пиелонефритом можно ожидать в тех случаях, когда своевременно начатая терапия базируется на ясных представлениях о клинической форме заболевания, глубине и тяжести патологического процесса, знании вида возбудителя болезни и чувствительности его к соответствующим антибактериальным препаратам, а также функциональном состоянии почек и барьерных систем организма.

Среди осложнений, к которым может привести пиелонефрит, сравнительно часто наблюдается нефролитиаз. Наличие признаков пиелонефрита служит показанием к возможно раннему оперативному удалению конкрементов.

Пиелонефритический процесс нередко переходит в пионефроз. При этом в полостях разрушенной почечной паренхимы и в лоханке содержатся конкременты. Пальпируется увеличенная в размерах почка, имеется значительно выраженная лейкоцитурия. При цистоскопии устанавливают выделение из мочеточникового устья густого гноя. В этих случаях показана нефрэктомия при удовлетворительной функции контралатеральной почки.

Для борьбы с тяжелой артериальной гипертонией при одностороннем процессе применяют нефрэктомию. После этого можно рассчитывать на снижение высокого артериального давления в тех случаях, когда до операции клиренс ПАГ здоровой почки выше 250 мг/мин и клиренс инулина выше 60 мл/мин. Гипертония исчезает после нефрэктомии у 70% больных.

Двусторонний хронический пиелонефрит часто приводит к почечной недостаточности. Лечение проводят, как и при ХПН любой этиологии.

ПРОГНОЗ

Профилактика острого пиелонефрита складывается из следующих моментов: 1) своевременная ликвидация в организме всевозможных гнойных очагов — потенциальных источников гематогенного заноса инфекции в почку; 2) своевременное лечение урологических заболеваний; 3) устранение причин, приводящих к нарушению оттока мочи по мочевым путям, как верхним, так и нижним. Наряду с этой первичной профилактикой пиелонефрита такое же большое значение имеет так называемая вторичная профилактика. Ее цель — остановить начавшийся патологический процесс в почке и по возможности добиться обратимости острого процесса, предупредить переход острой формы в хроническую, предотвратить рецидивы и обострения болезни.

В профилактике хронического пиелонефрита весьма существенное значение имеет своевременное выявление бактериурии при периодических обследованиях определенных групп населения. Обнаруженная бактериурия требует проведения соответствующих лечебных мероприятий и поиска инфекционного очага в организме. В ликвидации стойкой бактериурии важны лечение по поводу колита, холецистита, гастрита, копростазы, проведение санации полости рта, носоглотки.

Исключительно большое значение имеет профилактика пиелонефрита у беременных. Своевременное устранение у них бактериурии предупреждает возникновение острого пиелонефрита. При отсутствии или недостаточном лечении по поводу бактериурии у 50% женщин во второй половине беременности возникают атаки пиелонефрита.

Необходимо строго осуществлять все предупредительные мероприятия во избежание возникновения обострений. острых

атак хронического пиелонефрита (соблюдение общегигиенических мер, предупреждение интеркуррентных инфекций, проведение назначенного антибактериального лечения и др.).

У больных калькулезным пиелонефритом шире показания к более раннему оперативному вмешательству с целью удаления конкремента.

Поскольку при различных инструментальных и эндоскопических исследованиях мочевых путей (катетеризация мочевого пузыря, мочеточников и др.) в них легко может быть внесена инфекция и вследствие этого возникает пиелонефрит, все виды инструментальных исследований мочевых путей, особенно у больных с мочевой инфекцией, должны выполняться при строжайшем соблюдении всех правил антисептики и асептики. Особая осторожность требуется при эндоскопических и инструментальных исследованиях мочевых путей у больных диабетом, беременных и лиц с заболеваниями предстательной железы и семенных пузырьков.

Устранение всех факторов, нарушающих уродинамику, проведение общеукрепляющего лечения ослабленных больных, у которых понижена сопротивляемость организма, устранение бактериурии и ликвидация гнойно-воспалительных очагов как в органах мочеполовой системы, так и вне мочевого тракта являются основными мерами профилактики пиелонефрита.

Своевременное, т. е. раннее, распознавание острого пиелонефрита в начальной серозной стадии и применение соответствующих лечебных средств позволяют купировать острый инфекционный процесс и предупредить его переход в гнойные формы. Летальность при гнойных формах острого пиелонефрита достигает 25%.

Предпринятое своевременно оперативное вмешательство при гнойных формах острого пиелонефрита обеспечивает у большинства больных благоприятный прогноз, если заболевание не запущено.

При хроническом пиелонефрите прогноз для жизни зависит от стадии патологического процесса, одно- или двустороннего поражения и от возникших осложнений. Прогноз для жизни при этом заболевании лучше, чем при хроническом ГН. Однако многие больные пиелонефритом во второй половине болезни страдают почечной недостаточностью, в результате которой наступает смерть.

Глава 21

НЕФРОЛИТИАЗ

Почечнокаменная (мочекаменная) болезнь — частое заболевание, которое среди всех видов уrolитиаза занимает первое место. Существует неравномерность географического распространения уrolитиаза на земном шаре. В то время как в

в некоторых странах или отдельных районах уролитиаз встречается весьма часто и заболевание носит эндемический характер, в других странах он наблюдается исключительно редко, а в некоторых районах мира совсем отсутствует. В Советском Союзе уролитиаз наиболее распространен среди населения республик Средней Азии, Северного Кавказа, в Алтайском крае, бассейнах рек Волги, Камы, Дона, в некоторых районах Сибири, Дальнего Востока и др. Преимущественное распространение мочекаменной болезни в той или иной местности породило стремление искать причину этого заболевания в климатогеографических особенностях, социально-бытовых условиях, однако все попытки установить в этом определенную закономерность не смогли быть обоснованы. Пытались установить зависимость мочекаменной болезни от свойств почвы и жесткости питьевой воды, исходя из того, что эта болезнь в отдельных странах мира встречается эндемически; однако во многих странах, где мочекаменная болезнь широко распространена, вода и почва не носят известковый характер.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологические факторы нефролитиаза до сих пор известны недостаточно хорошо. Нефролитиаз — болезнь всего организма, характеризующаяся полиэтиологичностью и большой сложностью биохимических процессов, обуславливающих ее патогенез. Образующиеся в почках конкременты состоят из веществ, содержащихся в моче.

Уролитиаз — местное проявление общего заболевания организма, а не только поражения мочевых органов. В происхождении мочекаменных камней большое значение приобретает нарушение мочекишечного обмена, которое в свою очередь связано с расстройством белкового обмена. Однако только повышенного содержания в крови мочевой кислоты и других веществ еще недостаточно для возникновения нефролитиаза. Для камнеобразования необходимы следующие условия: а) определенная реакция мочи; б) перенасыщение мочи солями, которые выпадают в осадок или удерживаются в ней с трудом в растворенном состоянии; в) содержание в моче известного количества коллоидов или организованных белковых веществ (распавшиеся эпителиальные клетки, бактерии, фибрин и др.), на которые впоследствии оседают соли и затем превращаются в конкременты.

Поскольку единой причины образования камней нет и этиология еще во многом не выяснена, правильнее говорить не о причинах камнеобразования, а о факторах, способствующих этому процессу. В генезе камнеобразования в прежние годы многие исследователи признавали необходимость наличия в зоне почечных канальцев и межклеточной ткани «катарального воспаления», приводящего к оседанию в паренхиме почки

элементов экссудата с мочевыми солями, что могло служить началом образования камня.

Процесс камнеобразования в почке можно отчасти рассматривать как результат недостаточного образования защитных коллоидов почечными элементами. Дисколлоидурия является наиболее вероятной причиной мочевого камнеобразования. Важным фактором в возникновении дисколлоидурии служит изменение функции почки, обусловленное расстройством регуляции кровообращения в ней и нарушение лимфооттока. В случае нарушения равновесия между коллоидами и кристаллоидами мочи соли начинают выпадать в осадок и выкристаллизовываться. Коллоиды, имеющиеся в моче, предохраняют кристаллоиды от выпадения даже из перенасыщенного раствора.

Таким образом, для камнеобразования важно не только перенасыщение мочи кристаллоидами, но и уменьшение защитных коллоидов в ней.

Первичный камень часто является следствием локализованного патологического процесса в почечных сосочках. Для возникновения камня необходимы предварительное нарушение в сосочке кровообращения, появление лимфостаза, повреждение уротелия сосочка. Как показал А. Randall (1936), в просвете собирательных канальцев почечного сосочка, вблизи его верхушки, откладываются известковые соли, образующие матрицу камня. По мере роста матрицы уротелиальный покров сосочка отпадает и образуется явочка, покрываемая кальциевыми солями в виде бляшки, получившей название бляшки Рендала. Бляшка вступает в контакт с мочой, становясь центром адсорбции для кристаллоидов и коллоидов мочи. Возникший таким образом небольшой камень затем отторгается от сосочка, проникает в чашечку и лоханку. Основа матрицы камня состоит из органической субстанции, которая вместе с кристаллоидами мочи участвует в дальнейшем построении камня. Рост камня происходит путем отложения на нем чередующихся concentрических слоев мукополисахаридов и кристаллоидов. Органическая субстанция и ее роль организующего компонента в камнеобразовательном процессе является первостепенной. Наряду с этим W. Воусе (1969) на основании изучения иммунологических реакций с мукопротеинами показал, что в образовании почечных камней участвуют патологические уромукоиды, образующиеся в извитых канальцах почки. В некоторых случаях возникновение камней генетически связано с некротическим папиллитом.

Во многих случаях нефролитиаза имеется тесная связь между мочевой инфекцией и возникновением почечного камня. Известно, например, что при пиелонефрите возникновение камнеобразования — явление частое (у 30% больных хроническим пиелонефритом). Инфекция может вызвать в канальцевом секторе почки изменения некробиотического харак-

тера с тем, чтобы положить начало образованию коллоидно-кристаллического ядра с последующим развитием вокруг него камня. Обычно предшествующие этому нарушения динамики мочевыведения, приводящие к уростазу, являются существенным фактором в механизме камнеобразовательного процесса. О важной роли нарушения уродинамики свидетельствует то, что в подавляющем большинстве случаев (80%) камни образуются в одной, весьма редко — в обеих почках. Инфекция почки способствует быстрому росту камня, а вирулентность инфекции прямо пропорциональна как скорости роста камня, так и частоте рецидива нефролитиаза.

В генезе нефролитиаза имеет значение нарушение эндокринной корреляции. Так, известно камнеобразование в почках при заболеваниях паращитовидных и щитовидной желез и др. Гиперфункция паращитовидных желез, аденома их нередко служат причиной множественных отложений солей кальция в паренхиме одной или обеих почек, создавая картину нефрокальциноза. По данным большинства исследователей, гиперпаратиреонизм встречается в среднем у 5—6% лиц, страдающих мочекаменной болезнью. Гиперкальциурия может быть связана с повышенной функцией паращитовидных желез (гиперпаратиреонизм) и заболеваниями костной системы (остеомиелит, туберкулез, опухоли). Большое поступление гормона паращитовидных желез в кровь приводит к деструкции костной ткани и тем самым к усиленному поступлению в кровь и мочу кальция и фосфора. Так как одновременно гормон паращитовидных желез понижает канальцевую реабсорбцию фосфора, то при гиперпаратиреонизме наблюдаются гиперкальциурия и гиперфосфатурия наряду с гиперкальциемией и гипофосфатемией. Возникновение камнеобразования в почках после переломов длинных костей, позвоночника объясняют перенасыщением крови солями кальция. Расстройство кальциевого обмена при травме костей следует понимать как одно из звеньев в комплексе факторов, способствующих сложному процессу камнеобразования.

Нередко наблюдается камнеобразование в почках при повреждении спинного мозга в результате нарушения регуляции мочевых органов.

Согласно современным взглядам, решающими в возникновении мочекаменной болезни являются нарушения почечного кровотока, расстройства функций почечных канальцев и интерстиция, приводящие к образованию в почечной паренхиме несвойственных ей белков (мукопротеиды) — органической основы камня. Минерализация белкового каркаса является вторичным процессом. Большое значение при этом имеют задержка в почечной ткани коллоидных телец вследствие нарушения лимфатического дренажа почки, перегрузка лимфатических сосудов микролитами с последующей облитерацией этих сосудов одной из мальпигиевых пирамид [Carr R., 1969].

Как показали исследования И. М. Эпштейна и соавт. (1965), в 90% всех камней первично образуется в канальцах почки органическая матрица — нерастворимый мукопротеид из белка и углеводов. В дальнейшем путем ионного обмена вкрапливаются в матрицу ионы кальция или магния [Butt A., 1956]. R. Baker и S. Connolly (1972) и другие исследователи полагают, что в основе камнеобразовательного процесса в почке лежит дезорганизация интерстициальной ткани, оплетающей канальцы, т. е. местный коллагеноз с образованием патологических мукопротеинов, приводящий к образованию конкремента.

Алиментарному фактору в развитии нефролитиаза принадлежит существенная роль. Любое однообразное питание может явиться стимулом к развитию мочекаменной болезни. Камни, состоящие из мочевой кислоты и ее солей (ураты), образуются чаще всего у лиц, употребляющих преимущественно пищу, богатую пуриновыми основаниями (мясо) и экстрактивными веществами, при распаде которых образуется мочевая кислота. Камни, состоящие из кальциевых солей фосфорной кислоты (фосфаты), встречаются преимущественно у людей, в пищевом рационе которых преобладают молочнокислотные продукты, богатые кальцием, особенно молоко. Не исключается влияние авитаминозов (например, роль А-гиповитаминоза и др.), однако этот фактор может лишь способствовать образованию некоторых видов почечных конкрементов.

Большое значение в рецидивах нефролитиаза имеют расстройства функции печени. Образование цистиновых камней или уратов должно быть отнесено за счет таких нарушений. Очевидно, имеются и другие факторы в этиологии и патогенезе мочекаменной болезни, которые пока еще остаются неустановленными.

Нарушение питания, климатические условия, расстройства обмена веществ и химического состава мочи, нейродистрофические, гормональные и бактериально-токсические воздействия на почечную ткань, нарушения гемо- и уродинамики и др. имеют патогенетическое значение в отношении нефролитиаза. Однако ни один из этих факторов, взятых в отдельности, не является доминирующим и не может еще привести к нефролитиазу. Очевидно, необходимо совместное участие в этом сложном процессе многих причин.

К основным экзогенным и эндогенным факторам, участвующим в генезе нефролитиаза, могут быть отнесены следующие.

1. Изменения в почках и мочевых путях:

- 1) врожденные аномалии, создающие стаз мочи;
- 2) процессы, приводящие к обструкции мочевых путей;
- 3) нейрогенные заболевания (дискинезы) мочевых путей;
- 4) воспалительные и паразитарные заболевания мочевых органов (пиелонефрит, цистит, уретрит, шистосомоз и др.);
- 5) травма мочевых органов;
- 6) инородные тела в мочевых путях.

- II. Функциональные нарушения печени и желудочно-кишечного тракта:
- 1) латентные гепатопатии;
 - 2) гепатогенный гастрит;
 - 3) колиты и др.
- III. Заболевания эндокринных желез:
- 1) гиперпаратиреозидизм (аденома, гиперплазия);
 - 2) гипертиреозидизм;
 - 3) гиперпитуитарные заболевания.
- IV. Наличие инфекционных очагов в органах вне мочеполовой системы
- V. Нарушения обмена веществ:
- 1) идиопатическая гиперкальциурия;
 - 2) нарушения проницаемости мембран в отношении коллоидов;
 - 3) почечный рахит и др.
- VI. Болезни, требующие продолжительного покоя тела:
- 1) переломы позвоночника и конечностей;
 - 2) остеомиелит;
 - 3) заболевания костно-суставной системы;
 - 4) хронические висцеральные болезни, болезни нервной системы.
- VII. Климатические и географические факторы:
- 1) сухой жаркий климат при большом испарении влаги;
 - 2) ограничение потребления воды и др.;
 - 3) йодная недостаточность во внешней среде.
- VIII. Нарушения питания, витаминного баланса:
- 1) недостаток в пище витаминов А и С;
 - 2) избыток витамина D.
- IX. Порочное антифизиологическое пеленание детей в некоторых странах Востока (пеленание в люльках «бешик», «гавора», сковывающих движения и нарушающих нормальное мочеиспускание).

Виды камней и состав. Различают две основные группы почечных камней. В первую, самую большую и распространенную, относят камни плотные, кристаллоидные, состоящие из неорганических и органических солей (ураты, оксалаты, фосфаты, карбонаты, цистиновые и ксантиновые камни). Вторую, меньшую, группу составляют камни мягкие, эластические, состоящие главным образом из белковой субстанции. К ним относят камни из бактерий, фибрина и амилоида, частично пропитанные солями извести.

По химическому составу различают ураты, состоящие из мочевой кислоты и мочекислых солей, оксалаты — из щавелевокислых солей, фосфаты и карбонаты, представляющие соединения известковых солей. Весьма редко встречаются белковые камни — мягкие конкременты, состоящие из фибрина и неорганических солей. Еще реже находят цистиновые камни. Наблюдаются также смешанные камни, в состав которых входят различные соли, откладывающиеся слоями.

Почечные камни могут быть первичными и вторичными. Первичные камни появляются в результате изменений состава мочи в зависимости от общих причин. Такие камни обычно неинфицированные, хотя при длительном их нахождении в почке они со временем могут инфицироваться. Вторичные камни образуются вследствие изменений в моче, в зависимости как от общих, так и главным образом местных причин: при наличии мочевой инфекции, стаза мочи и других местных обстоятельств, доминирующих в генезе камнеобразования. Рост камня

происходит постепенно, путем наслоения солей на каком-нибудь ядре. Ядром вторичного камня могут служить лейкоциты, слущившиеся клетки уротелия, микробы, сгусток крови и др.

Число почечных камней бывает различным; множественные камни встречаются в 50% всех случаев нефролитиаза. Камни в обеих почках наблюдаются в среднем в 12% случаев. Величина камней может быть самой разной. Средняя масса почечного камня 20—50 г. Оксалаты и ураты редко бывают больше ореха и растут очень медленно. Фосфаты и карбонаты с ядром из щавелевой извести и мочевой кислоты растут очень быстро. Иногда камни достигают огромных размеров — так называемые кораллоподобные камни, заполняющие все чашечки и лоханку в виде большого слепка. Размеры камней имеют значение в отношении возможности их миграции и прохождения по мочевым путям. Величина, месторасположение, форма конкремента часто определяют тактику врача, выбор консервативного или оперативного лечения.

СИМПТОМАТОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мочекаменная болезнь несколько чаще наблюдается у мужчин (58%), чем у женщин, преимущественно в возрасте от 20 до 55 лет.

Основными признаками нефролитиаза являются боль, чаще проявляющаяся приступами почечной колики, гематурия, лейкоцитурия, самопроизвольное отхождение с мочой мелких конкрементов. Боли в поясничной области, как ноющего характера, так и в виде колики, обусловлены нарушением оттока мочи по верхним мочевым путям. Интенсивность боли зависит от степени нарушения уродинамики, а локализация болевых ощущений — от места нахождения камня, нарушающего пассаж мочи из чашечки, лоханки или мочеточника.

Гематурия является следствием травматизации камнем мочевых путей. Интенсивнее их травмируют оксалаты, обладающие острыми, шиповидными отростками, меньше — гладкие камни: фосфаты, ураты. Гематурия бывает микро- и макроскопическая.

Лейкоцитурия (пиурия) зависит от сопутствующего воспалительного процесса в почке и верхних мочевых путях.

Для мочекаменной болезни характерны приступы почечной колики. Механизм ее обусловлен сегментарным спазмом мускулатуры лоханки или мочеточника в области наибольшего раздражения их камнем, остро нарушившим пассаж мочи. Обычно почечная колика возникает внезапно и проявляется очень сильными болями в поясничной области, подреберье. Больные принимают разнообразные позы, стремясь этим облегчить боль, мечутся. При локализации конкремента в лоханке или мочеточнике боль иррадирует в паховую область, в

область наружных половых органов, в бедро. При нахождении камня в нижней части мочеточника боль иррадирует в половой член, у женщин — в область больших половых губ. При этом возникают императивные позывы на мочеиспускание, моча выделяется по каплям либо совсем не идет. Почечная колика чаще возникает после тряской езды, значительных физических напряжений, поднятия больших тяжестей. В конце приступа колики или вскоре после ее окончания нередко появляется макрогематурия. Такая макрогематурия указывает на присутствие камня в почке и отличается от гематурии, предшествующей колике, что характерно для опухоли почки. Микрогематурия при мочекаменной болезни встречается у 92% больных. В случае развития инфекционного процесса в почке и верхних мочевых путях нефролитиаз протекает со значительной лейкоцитурией.

Следующим характерным признаком нефролитиаза является самопроизвольное отхождение камней с мочой, преимущественно вскоре после почечной колики. Камни небольшого размера могут отходить с мочой, не вызывая сильных болей. Приступы почечной колики возникают при наличии небольших камней. Большие камни малоподвижны в верхних мочевых путях и обычно колики не вызывают.

Наряду с приведенной симптоматикой болезнь может протекать латентно, что встречается у 13% больных, страдающих нефролитиазом. У таких больных после значительных физических напряжений, длительной ходьбы отмечается микрогематурия; на рентгенограмме обнаруживают тени конкрементов.

В далеко зашедших стадиях болезни может возникнуть пионефроз, а при двустороннем нефролитиазе — почечная недостаточность.

ДИАГНОСТИКА

В распознавании нефролитиаза помогает анамнез (наличие приступов почечной колики с характерной иррадиацией боли, отхождение с мочой конкрементов и др.). Почка редко бывает увеличенной, поэтому она обычно не пальпируется; ощупывание ее иногда болезненно; может быть выражен симптом Пастернацкого.

В случае присоединения инфекции повышается температура, появляется лейкоцитоз. Следует помнить, что лейкоцитоз может наблюдаться и при асептической моче на высоте приступа почечной колики, как и повышенная СОЭ. В случаях неинфицированного нефролитиаза иногда возникает незначительная альбуминурия, в моче появляются единичные цилиндры и соли, обычно соответствующие химическому составу камня.

При хромоцистоскопии находят отставание по времени выделения их соответствующего мочеточникового устья индигокармина и ослабление интенсивности окраски им мочи. При

почечной колике, окклюзии камнем верхних мочевых путей выделения индигокармина не наблюдается.

Для распознавания нефролитиаза большое значение имеют рентгенологические методы исследования. На обзорном снимке у большинства больных находят тени конкрементов разной плотности, в зависимости от их химического состава. Однако отсутствие на снимке тени конкремента, что встречается у 8% больных нефролитиазом, еще не является абсолютным доказательством того, что камень в почке или мочеточнике отсутствует. Это наблюдается чаще при уратах, цистиновых и ксантиновых камнях. Невидимые на обзорном снимке такие камни могут быть выявлены на пневмопиелограмме и урограмме. Экскреторная урография позволяет установить как наличие конкрементов, так и функциональное состояние почек и верхних мочевых путей (рис. 44, 45, 46). В тех случаях, когда эти методы не дают представления о функциональных и анатомических изменениях в почке (гидронефроз, пионефроз и др.), применяют изотопную ренографию, ультразвуковую зонографию, ретроградную пиелографию, почечную ангиографию (рис. 47).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В профилактическом отношении следует иметь в виду предупреждение как нефролитиаза у здоровых людей, так и рецидивов мочекаменной болезни у лиц, перенесших приступы почечной колики с отхождением камней или уже оперированных по поводу уrolитиаза. В первом случае профилактика заключается в проведении мероприятий общепатологического характера, во втором, помимо этих мер, — в осуществлении мероприятий, направленных на ликвидацию местных патологических факторов в мочевых органах, устранение в них инфекции, мочевого стаза, восстановление нормальной уродинамики.

Касаясь проблемы профилактики нефролитиаза у здоровых лиц, имеющих склонность к мочекаменному диатезу, целесообразно руководствоваться следующими соображениями. При выпадении в моче кристаллов мочевой кислоты или ее солей должны быть ограничены в пищевом рационе в первую очередь пурины, однако разрешается ежедневное употребление вареного мяса или рыбы в количестве 100—150 г. При наличии в осадке мочи оксалатов или фосфатов кальция следует ограничить поступление кальция в пищу или назначать медикаменты, связывающие кальций в кишечнике и препятствующие его всасыванию. Одновременно с ограничением введения в организм определенных продуктов необходим контроль за изменением реакции мочи: при выпадении кристаллов мочевой кислоты и уратов происходит повышение рН, при выпадении фосфатов и щелочной реакции мочи — ее снижение [Пытель А. Я., 1962].



Рис. 44. Обзорный снимок левой почки. Коралловидный камень.



Рис. 45. Обзорный снимок мочевых путей. Множественные камни правой почки и правого мочеточника.

Рис. 46. Экскреторная урограмма. Коралловидный камень левой почки.



Рис. 47. Селективная правосторонняя артериограмма (артериальная фаза). Камни верхней чашечки почки.



Медикаментозная профилактика нефролитиаза основывается на применении средств, усиливающих растворимость в моче различных солей и оказывающих влияние на некоторые стороны обмена веществ. Так, например, для уменьшения количества нерастворимых солей кальция в моче применяют лимонную кислоту, эстрогены и др., для увеличения растворимости кальциевых солей в моче—вещества, повышающие ее коллоидальную активность (гиалуронидаза, салициловые препараты и др.).

Лечение мочекаменной болезни может быть медикаментозно-диетическим или оперативным, либо проводится путем сочетания обоих методов.

Медикаментозно-диетическое лечение ставит своей задачей: 1) воздействовать на общие причинные факторы, приводящие к нефролитиазу; 2) облегчить выделение камня; 3) предупредить осложнения, обусловленные наличием в мочевых путях камня и связанные с его миграцией по мочевым путям.

Весьма важно осуществлять профилактические мероприятия в отношении рецидива нефролитиаза после оперативного удаления камня или самопроизвольного его отхождения. С этой целью, как и до оперативного вмешательства, необходимо продолжать соблюдение диеты, применение медикаментозных, бальнеологических и других средств.

В тех случаях, когда после операции или отхождения конкремента у больных продолжают оставаться в моче соли, и следовательно, имеется опасность рецидива камнеобразования, показан прием цистенала, артемизола, роватинекса и им подобных эфирных масел, экстракта марены красильной и других препаратов, обладающих спазмолитическими свойствами, улучшающими крово- и лимфообращение в почке.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в растворении уратных камней. Литолиз осуществляется благодаря использованию буферных смесей лимонной кислоты, цитрата натрия и трехзамещенного цитрата калия (уралит-У, блемарен, солемок), а также с добавлением цитрата магния и солянокислого пиридоксина (магурлит). Эффект растворения уратных камней зависит в известной степени от создания постоянного рН мочи (с оптимальной амплитудой колебания 6,2—6,8), что легко достигается приемом цитратов в течение нескольких дней. Цитратный буфер вследствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ощелачивающее действие данного препарата, создавая повышенную концентрацию натрия и калия в моче. Мочевая кислота имеет весьма ограниченную растворимость, обладая слабокислотными свойствами. В процессе енолизации, благодаря чему мочевая кислота становится растворимой в щелочах, в структурной молекуле мочевой кислоты происходит замена карбонильной группы гидроксильным радикалом. При последующем замещении водорода гидроксильной группы на одновалентный

щелочной металл образуются хорошо растворимые средние соли мочевой кислоты. Эта реакция происходит в условиях подщелачивания мочи. Только при использовании трехзамещенного цитрата калия удается создать при гидролизе солей лимонной кислоты оптимальную концентрацию, в частности, ионов калия. Двухзамещенные соли цитратов не вызывают литолиза уратов. Не следует думать, что цитраты воздействуют непосредственно на мочекишлые камни, вызывая их растворение. Литолиз — сложный биохимический процесс с участием многих энзимных систем организма. Растворение уратных камней происходит в результате замещения водорода гидроксильных групп мочевой кислоты во 2-м и 6-м положениях пуринового ядра на щелочные металлы с образованием хорошо растворимой соли. Повышение рН мочи зависит от синтеза аммиака, в котором участвуют глутамин и одна из глутаминаз, а именно фосфатзависимая глутаминаза. Она представляет собой аммиакообразующий фермент или энзим, катализирующий процесс дезаминирования глутамина. Наши исследования показали, что цитраты инактивируют фосфатзависимую глутаминазу почки, угнетают аммонигенез, но за счет уменьшения глутамина, а недостаточного использования его в синтезе аммиака. Недостаток аммония вызывает повышенное выделение натрия и калия с мочой, вследствие чего рН мочи смещается в сторону алкалоза, когда в процессе енолизации образуются средние хорошо растворимые соли мочевой кислоты.

Лечение больных уратным литиазом с использованием цитратных препаратов носит сугубо индивидуальный характер. До назначения цитратов необходимо в течение недели определять рН мочи при каждом мочеиспускании, что осуществляется применением фанбумаги. После этого составляется кривая колебаний рН мочи в течение суток и определяются оптимальные сроки приема цитратов, обычно за 3 ч перед снижением рН мочи. После начала приема цитратов осуществляется постоянный контроль за колебаниями рН мочи (оптимальная величина 6,2—6,8) и при необходимости вносится коррекция в дозировку и время приема препарата. Рационально использовать литолитические препараты, удается в течение 3—4 мес добиться растворения уратных камней. Не следует применять большие дозы цитратов, так как при этом возрастает образование оксалоацетата с последующим появлением малорастворимых солей щавелевой кислоты, которые откладываются на поверхность уратного камня, что практически исключает дальнейший литолиз. Это происходит в тех случаях, когда ацетилкоэнзим А не успевает связать щавелевоуксусную кислоту с образованием лимонной по циклу трикарбонных кислот.

Поскольку уратный литиаз — одно из проявлений нарушенного пуринового обмена в организме, он довольно часто сочетается с гиперурикемией. Поэтому при обследовании, а затем

в процессе лечения необходим постоянный контроль за содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови. Даже при незначительном его повышении необходимо использовать аллопуринол, позволяющий ликвидировать гиперурикемию и быстрее добиться эффекта литолиза уратов.

В комплекс профилактических мероприятий должны быть включены меры гигиенического порядка и лечебная физкультура, так как у большинства пациентов нарушены процессы обмена веществ в организме.

Существенное значение имеет и так называемая хирургическая профилактика. В случае нарушения проходимости мочевых путей, помимо удаления конкремента, показаны соответствующие пластические операции, обеспечивающие нормальный пассаж мочи, своевременное удаление аденомы предстательной железы и др. В противном случае в результате уростаза и инфекции создаются условия для рецидива нефролитиаза, возникновения пиелонефрита.

Диетотерапия. Важным лечебным фактором является рациональное питание, способствующее нормализации обмена веществ и КЩС. Пищевой режим зависит от характера обменных нарушений, функционального состояния почек, изменения мочи, химического состава камня. Следует иметь в виду, что реакция мочи и имеющиеся в ней соли лишь отчасти отражают тип обменных нарушений в организме.

Если моча кислой реакции и в ней систематически обнаруживают кристаллы мочевой кислоты или ее солей, можно предполагать, что почечный камень имеет тот же состав, т. е. является уратом и у больного имеется уратурия, в основе которой лежит нарушение белкового (пуринового) обмена. При уратных камнях и уратурии показана диета с ограничением пищи, богатой белками. Из рациона следует исключить мясной бульон, печень, почки, мозги и другие продукты, содержащие много ксантина. Остальное мясо и рыбу назначают в ограниченном количестве и в вареном виде. Однако полностью исключать из пищевого рациона мясо при уратурии не следует, поскольку пуриновые основания необходимы организму для его жизненно важных функций. Показан в основном молочно-растительный рацион, способствующий ощелачиванию мочи: мучные, молочные продукты, яйца, фрукты, овощи. Для ощелачивания мочи и повышения диуреза назначают обильное питье, щелочные минеральные воды.

Противоположную диету предписывают пациентам при фосфатных камнях и фосфатурии, у которых моча щелочной реакции. Как пищевой, так и водный режимы должны приводить к значительному окислению мочи, резкому ограничению поступления в организм кальциевых солей. Из пищевого рациона должны быть исключены молоко, яйца (желток), щелочные минеральные воды, содержащие много извести. Необходимо ограничить употребление овощей, картофеля,

которые содержат много солей кальция. Диета в основном мясная: введение в организм животного белка способствует окислению мочи. Помимо мяса, разрешается употреблять в пищу рыбу, сало, мучные блюда, крупы, яблоки, груши, растительные жиры, шиповник, морковь, зеленый лук и др.

Растворение солей щавелевой кислоты возможно только в кислой среде. С целью ограничения поступления в организм кальция и щавелевой кислоты при оксалатных камнях и оксалурии следует исключить из питания больного щавель, салат, перец, шпинат, винные ягоды, поскольку они содержат много щавелевой кислоты или кальция, а также мясную пищу, которая содержит много нуклеинов, пурина. Необходимо также ограничить потребление картофеля, молока, моркови. Разрешаются в вареном виде рыба, мясо, мучные и крупяные блюда, растительные и животные жиры, овощи, фрукты, шиповник.

При цистиновых камнях соблюдения особой диеты не требуется. При ксантиновых камнях рекомендуется пища, бедная пуриновыми основаниями, способствующая ощелачиванию мочи.

Приведенные виды диетического режима следует рассматривать как схемы, определяющие основные принципы питания больных нефролитиазом. При назначении соответствующей диеты следует учитывать сопутствующие заболевания. Так, например, больным, страдающим язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, острыми воспалительными заболеваниями почек и верхних мочевых путей, не следует назначать «фосфатурический» стол в его типичном виде. При указанных заболеваниях может потребоваться соблюдение молочно-растительной диеты со значительным ограничением мясной пищи. Во всех случаях необходимо разнообразное питание с достаточным потреблением витаминов, недопустимо белковое голодание.

Курортное лечение. Минеральные воды оказывают влияние на диурез, электролитный состав мочи, обмен веществ и КЩС. Минеральные воды не обладают камнерастворяющими свойствами. Минеральная вода источника Нафтуса в Трускавце показана при всех видах мочекаменной болезни и мочевых диатезов.

Возможен стойкий эффект в смысле ощелачивания мочи при лечении оксалурии на курортах со щелочными минеральными водами в Железноводске, Ессентуках. При щелочной моче показан доломитный нарзан на Кавказских Минеральных Водах. Минеральная вода источников Саирме рекомендуется при различных видах мочекаменных диатезов.

При направлении больных на так называемые питьевые курорты нужно руководствоваться следующими рекомендациями: 1) можно направлять на лечение минеральными водами при условии ненарушенной или слегка нарушенной функцио-

нальной способности почек, без дегенеративных, атрофических процессов в почечной паренхиме, с ненарушенной уродинамикой; 2) при наличии у больных кислых камней, мочекишлого диатеза показано направление на курорты с щелочными минеральными водами (эссендуки № 4 и 17; Железноводские источники — Смирновский, Славяновский, Боржоми). Больным с оксалатными камнями и оксалурией показаны слабоминерализованные воды (эссендуки № 20, нафтуса, саирме); 3) больным со щелочными камнями, фосфатурией рекомендуются минеральные воды, способствующие окислению мочи (доломитный нарзан, нафтуса и др.). На курорты Трускавец и Саирме целесообразно направлять больных со всеми видами мочекаменных диатезов (мочекишный, фосфорнокислый, щавелевокислый).

Лечебные мероприятия при почечной колике. При колике, протекающей с нерезко выраженными болями, можно ограничиться инъекцией 1 мл 1% раствора промедола, 1 мл 2% раствора пантопона или морфина в сочетании с 1 мл 0,1% раствора атропина. На поясничную область назначить грелку, но лучше всего сделать теплую ванну. Хорошие результаты в купировании почечной колики достигаются внутривенным или внутримышечным применением по 5 мл баралгина. При резко выраженной почечной колике и в тех случаях, когда после указанных мероприятий боли не исчезают, показана новокаиновая анестезия семенного канатика или круглой маточной связки. При безуспешности последнего мероприятия прибегают к эндоскопическим манипуляциям, катетеризации мочеточника, рассечению мочеточникового устья в случае ущемления в нем конкремента.

К оперативному вмешательству (литотомия, дренирование верхних мочевых путей) приходится прибегать сравнительно редко.

Показания к хирургическому вмешательству. При установлении показаний к оперативному лечению — удалению почечного камня — учитывают его локализацию (чашечка, лоханка, лоханочно-мочеточниковый сегмент), наличие или отсутствие пиелонефрита, состояние динамики мочевых путей, функциональное состояние почек, возможность самопроизвольного отхождения камня.

Операция удаления конкремента не показана при: 1) небольших чашечковых (паренхимных) камнях, не проявляющихся болью, гидронефротической трансформацией, неповторяющейся макрогематурей; 2) двусторонних коралловидных камнях, клинически протекающих относительно спокойно и не нарушающих трудоспособность; 3) мелких конкрементах, не сопровождающихся упорными болями и не мешающих оттоку мочи, в расчете на то, что камни со временем отойдут самостоятельно или под воздействием консервативного лечения (это наблюдается в 75% случаев).

Показания к хирургическому вмешательству бывают условно относительные и абсолютные. Условно относительными показаниями к операции служат: 1) часто повторяющиеся приступы почечной колики, 2) нефролитиаз, осложнившийся пиелонефритом, когда трудно рассчитывать на самопроизвольное выделение конкремента; 3) камень большого размера при наличии стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента; 4) олигурия, обусловленная калькулезной окклюзией верхних мочевых путей; 5) так называемая блокада почки, вызванная камнем, если спустя примерно неделю функция почки не восстанавливается; 6) часто возникающая гематурия, обусловленная нефроуретеролитиазом; 7) камни единственной почки.

Абсолютными показаниями являются: 1) камень, окклюдировавший мочевые пути и приведший к анурии при условии, что в течение первых, в крайнем случае вторых, суток не удастся низвести его и восстановить пассаж мочи; 2) рецидивирующая значительно выраженная макрогематурия; 3) септическое состояние, обусловленное атакой острого калькулезного пиелонефрита; 4) пионефроз; 5) частые приступы почечной колики, нарушающие трудоспособность; 6) камень, приводящий к гидронефротической трансформации.

Камни из почечной лоханки часто мигрируют в мочеточник, где могут задерживаться, что проявляется соответствующим симптомокомплексом. При небольших размерах камня возможно его самопроизвольное отхождение, что чаще всего встречается после почечной колики.

Спонтанное отхождение камня мочеточника зависит не только от его динамики, но и от размеров и локализации конкремента. Камни величиной до 4 мм спонтанно отходят у 81% больных при условии, что они расположены на границе верхней и средней третей мочеточника, и у 93%, если камень находится в околопузырной, интрамуральной части мочеточника. Камни размером от 4 до 6 мм, расположенные на границе верхней и средней третей мочеточника, отходят у 52% больных и у 62% — при их расположении в околопузырной части. Камни мочеточника диаметром более 6 мм отходят спонтанно лишь у 8% больных, если они расположены на границе верхней и средней третей мочеточника, и у 17,5% — при локализации их в околопузырной, интрамуральной его части.

Нефролитиаз может осложниться анурией, когда наступает обтурация камнем лоханки и мочеточника, что встречается у 2,5% больных нефроуретеролитиазом. Наблюдается это преимущественно у больных, имеющих единственную почку вообще или единственную до того функционирующую почку. Особенно опасна такая анурия у больных с единственной почкой, когда вторая почка отсутствует при рождении или оперативно была ранее удалена. Обычно лечение в течение первых 2 сут начинают с мероприятий, направленных на восстановление пассажа мочи, ликвидацию спазма верхних моче-

вых путей, предупреждение развития в них инфекции (катетеризация мочеточника, антиспастические и антибактериальные средства и др.). При безуспешности консервативных мер прибегают к оперативному удалению конкремента.

Глава 22

ПОДАГРИЧЕСКАЯ ПОЧКА

Проблема поражения почек при подагре представляет интерес с разных точек зрения: с одной стороны, изучение подагрической нефропатии позволяет уточнить значение гиперурикемии (известного общего фактора риска) в развитии поражения почек, с другой — оценить важность своевременного выявления гиперурикемического генеза нефропатии, что позволяет улучшить прогноз благодаря применению урикостатиических средств.

Актуальность проблемы связана как с достаточным распространением подагры среди населения (преимущественно у мужчин), особенно высокоразвитых стран: по данным D. Metz (1972), подагра встречается у 1—2% населения, так и поздним установлением правильного диагноза у большей части больных [Пихлак Э. Г., 1972; Hüge W. et al., 1973]. Обычно эти лица длительно находятся под наблюдением как больные ревматоидным артритом и им назначается соответствующее неправильному диагнозу лечение. В последнее время выявление больных подагрой стало более целенаправленным [Архипов В. И. и др., 1980]. Важность данной проблемы связана также с заметным учащением вторичной гиперурикемии, что обусловлено применением различных лекарств (тиазидовые диуретики, салицилаты, цитостатики), употреблением алкоголя, вызывающего гиперлактатацидемию, которая тормозит выделение мочевой кислоты почками, а также рядом заболеваний (эритремия, миелолейкоз, гемолитические состояния, миеломная болезнь). При этом и собственно болезни почек, не обязательно в стадии ХПН, которой свойственна задержка мочевой кислоты, могут усугубляться как подагрическим артритом, так и тем или другим компонентом подагрической нефропатии. Так, при поликистозе почек возникновение подагры отмечено у $\frac{1}{3}$ больных, гиперурикемия обнаруживается у больных двусторонним гидронефрозом, анальгетической нефропатией. Описано развитие большой гиперурикемии с обструктивной мочекаменной нефропатией у больного острым ГН с сохранной функцией почек [Allen A., 1976]. Необходимо помнить, что в случаях вторичной подагры, особенно при заболеваниях почек в стадии ХПН, признаки подагрической нефропатии могут долго оставаться незамеченными, что усугубляет имеющееся у таких больных снижение функции почек присоединив-

шимся подагрическим поражением их и лишает больных рационального лечения гиперурикемии.

Возникающая в различных ситуациях (повышенное экзогенное поступление пуринов, массивный распад клеточных нуклеотидов, эндогенный синтез пуринов из гликокола, глутамина и других веществ) гиперурикемия некоторое время компенсируется увеличением канальцевой секреции, что обуславливает отсутствие быстрого вовлечения в процесс внутренних органов. Но постепенно гиперурикемия начинает проявляться не только классическими суставными признаками подагры, но и висцеральными поражениями, прежде всего нефропатией, которая наблюдается у 60—70% больных [Hoge W. et al., 1973; Baducke G. et al., 1973]. В то же время необходимо отметить, что если типичные подагрические узелки (например, на ушных раковинах) редко наблюдаются у больных, не перенесших подагрического артрита, то поражение почек, в том числе мочекаменная болезнь, по данным A. Ryckewaert (1972), могут возникать еще задолго до появления подагрических кризов. Среди наблюдавшегося нами 31 больного подагрической нефропатией у 18 заболевание началось с приступов почечной колики, иногда возникавших задолго (до 11 лет) до появления типичного подагрического артрита или тофусов. В этих случаях своевременная диагностика подагрического характера поражения почек хотя и затруднительна, но имеет важное прогностическое значение в связи с возможностью раннего назначения эффективного лечения урикоостатическими средствами (аллопуринол).

Несомненно, исследование уровня мочевой кислоты в крови является решающим диагностическим тестом, однако и ряд других признаков (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, наличие подобных признаков у родственников больного) позволяет предположить подагру.

Больной П., 39 лет, с 24 лет страдал почечными коликами с неоднократным отхождением уратов и появлением небольшой протеинурии и лейкоцитурии. Диагностирована мочекаменная болезнь. Через 10 лет впервые внезапно развился острый артрит большого пальца правой стопы с лихорадкой и лейкоцитозом крови. В дальнейшем подобные приступы повторялись с вовлечением в процесс и других суставов. На 15-м году заболевания отмечена умеренная почечная недостаточность, которая затем стала быстро прогрессировать. Больной поступил в нашу клинику с явлениями острого артрита левого коленного сустава и резким нарушением функции почек (снижение КФ до 9,8 мл/мин, повышение креатинина крови до 0,76 ммоль/л и мочевой кислоты до 0,63 ммоль/л). Несмотря на отсутствие данных о содержании мочевой кислоты в крови у больного за период заболевания, предшествовавший почечной недостаточности, чрезмерная тучность, почечные колики, а затем типичные приступы артрита, возникшие еще до появления признаков почечной недостаточности, позволили поставить диагноз первичной подагры с поражением почек в стадии ХПН.

Поражение почек при подагре весьма многообразно и все известные его варианты в современной литературе обычно объединяются понятием «подагрическая почка» или «подагри-

ческая нефропатия». Наиболее часто встречаются медленно развивающиеся хронический интерстициальный процесс и образование камней, у части больных возникает острая «блокада» почек мочевой кислотой с тяжелым повреждением собирающих трубок, обуславливающим олигурическую острую почечную недостаточность. Развитие этих вариантов поражения почек связано с нарушением взаимозависимости гиперурикемии и гиперурикозурии: при сохранной способности почек удалять избыток мочевой кислоты ее концентрация в крови снижается, но возникает угроза конечной внутриканальцевой задержки мочевой кислоты (например, при дегидратации), что приводит к уменьшению выделения ее почками, а следовательно, появлению гиперурикемии, которая может вызвать повышение концентрации мочевой кислоты и уратов в интерстиции почек с образованием микрофокусов.

Таким образом, несмотря на кажущееся различие, эти три процесса объединяются обязательным наличием гиперурикемии и урикозурии, поэтому и является правомерным их включение в понятие «подагрическая почка», хотя под термином «подагрическая нефропатия» подразумевают прежде всего хронический интерстициальный нефрит. Необходимо иметь в виду, что обычно больные подагрой с поражением почек обследуются уже в далеко зашедшей стадии болезни, когда могут быть обнаружены признаки вторичной инфекции почек, осложнения в виде артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гломерулосклероза, атеро- и артериолосклероза. Поражение сосудов почек при подагре связывают со сдвигами в липидном обмене и предрасположенностью к атеросклерозу; эти осложнения нередко также включаются в термин «подагрическая нефропатия». Но все же классическими следует считать указанные выше три вида поражения почек, подтверждаемые и экспериментальными данными [Bluestone R. et al., 1975; Waisman J. et al., 1975].

Клинические признаки подагрической нефропатии зависят от тех характерных изменений, которые возникают в почках при этом заболевании и нередко сочетающихся у одного и того же больного.

Скудный мочевой синдром (небольшая протеинурия с цилиндрурией, микрогематурией и лейкоцитурией) долгое время может оставаться единственным проявлением подагрической нефропатии, пока не возникают признаки почечной недостаточности с более или менее длительным периодом снижения концентрационной способности почек, а затем азотемией и артериальной гипертензией.

Не всегда подагрическое поражение почек сопровождается классическими проявлениями подагры—подагрическим артритом и наличием тофусов в области ушных раковин, суставов; имеются случаи бессимптомной гиперурикемии и скрытого развития подагрической почки [Klinenberg J. et al., 1975] со

смертью от уремии, например, мужчин в семьях, подверженных заболеванию подагрой [Dunkan H., Dixon A., 1960]. Наиболее типичным вариантом подагрической почки является хронический подагрический интерстициальный нефрит, обуславливающий у больных подагрой протеинурию и прогрессирующую почечную недостаточность. В основе интерстициального процесса лежит появление кристаллических и аморфных отложений мочевой кислоты и уратов в области собирательных трубочек мозгового слоя и повреждение в этих местах паренхимы почек. Эти отложения особенно хорошо выявляются при исследовании свежеприготовленных срезов тканей. Обнаруживаются также расширения собирательных трубочек, в основном из-за обструкции, скопление в интерстиции лимфоцитов, моноцитов, гигантских клеток, фибробластов, с которыми связывают прогрессирование склеротических изменений; нейтрофильную инфильтрацию обычно считают признаком присоединившегося пиелонефрита. Вокруг кристаллов могут образовываться подагрические узелки (своеобразные микротофусы). Механизм указанных изменений до конца не ясен — одна из существующих гипотез, сменившая предположение о роли изменений местного pH в образовании кристаллов, объясняет их миграцией интратубулярных кристаллов в интерстиций почек [Emmerson B., 1976]. Нередко обнаруживаемый гломерулосклероз с мезангиальным склерозом, утолщением БМ капилляров склонны связывать не столько с гиперурикемией, сколько с гипертонией [Pardo V. et al., 1968]. Поэтому окончательно причину наступающего при подагре нефросклероза (ишемия?) и снижения функции почек пока выяснить не удается.

Другим характерным почечным осложнением подагры является образование камней. Показано, что 10—20% больных подагрой страдают мочекаменной болезнью [Lavan J. et al., 1971]. Процесс образования рентгенонегативных камней при подагре также до конца не ясен. По-прежнему обсуждается влияние стойкого закисления мочи. В последнее время стали уделять внимание изучению роли кальция в образовании мочекислых камней [Coe F., Kavalach A., 1974]. Возникающая обструкция мочевыводящих путей создает условия для застоя мочи и присоединения инфекции; пиелонефрит может обусловить или усугубить гипертонический синдром у больных подагрой и способствовать сосудистым изменениям в почках. Поэтому при лечении больных с данным вариантом подагрической нефропатии, помимо поддержания диуреза на высоком уровне (длительное употребление большого количества жидкости), попыток ощелачивания мочи, строгого контроля гиперурикемии необходимы периодически проводимые курсы антибактериальной терапии. Однако во всех этих случаях основным в лечении является снижение уровня мочевой кислоты крови с использованием не урикозурических средств, а препаратов типа аллопуринола, тормозящих синтез мочевой кислоты. У

рядя больных одновременно со снижением гиперурикемии удается добиться и улучшения функциональной способности почек.

Больной Г., 48 лет, поступил в клинику с жалобами на резчайшую боль в правом плечевом суставе, общую слабость, сухость во рту, тошноту, рвоту. 10 лет назад выявлено повышенное АД (до 200/120 мм рт. ст.) и редкие почечные колики с отхождением уратов. Урологического обследования не проводилось. Пять лет назад впервые остро развился артрит межфалангового сустава I пальца левой кисти с резчайшей болью, припухлостью, покраснением кожи, лихорадкой. Через 3 года в связи с очередным приступом боли в суставах был госпитализирован в нашу клинику. При поступлении масса тела больного 98 кг. Выявлено значительное изменение конфигурации межфаланговых суставов кистей с ограничением движений в них. Под кожей кистей имелись уплотнения, некоторые из них изъязвившиеся, отмечалось отхождение крошковидной массы. Подагрические узелки обнаружены и на левой ушной раковине. В крови содержание мочевой кислоты 0,6 ммоль/л. КФ снижена до 18 мл/мин. Диагностированы подагра, подагрическая почка с явлениями ХПН.

В результате лечения аллопуринолом в дозе 300 мг/сут улучшилось общее состояние, прекратились боли в суставах, снизилось содержание мочевой кислоты в крови до 0,4 ммоль/л. При этом было отмечено некоторое увеличение КФ (с 18 до 27,7 мл/мин). После выписки нерегулярно принимал аллопуринол, рекомендованную диету не соблюдал. С явлениями тяжелой почечной недостаточности и сердечной декомпенсации поступил повторно в клинику. В связи с крайне высоким уровнем азотемии (мочевина 79,92 ммоль/л) и резко сниженной КФ (до 5 мл/мин) было начато лечение гемодиализом.

Третий вариант подагрического поражения почек — острая мочекишечная блокада почек — обычно возникает при быстром развитии массивной гиперурикемии, сопровождающейся повышенной урикозурией и преципитацией мочевой кислоты (кристаллической или аморфной) внутри тубулярного аппарата почек. При этом основные изменения обнаруживаются в собирающих трубках, в эпителии которых выявляются признаки фагоцитоза кристаллов; одним из конечных процессов отложения мочевой кислоты и клеточных реакций является образование интерстициального подагрического узелка [Kapwar G., Manaligod J., 1975]. Нередко одновременно образуются мочевые камни и песок, что приводит к постренальной обструкции. Все это и обуславливает типичную для данного варианта подагрической нефропатии клиническую картину — острую олигурическую почечную недостаточность [Kjellstrand S. et al., 1974]. Иногда клиническая картина дополняется возникновением подагрического артрита и почечной колики. Обычно выраженная гиперурикемия развивается при массивном распаде клеточных нуклеопротеидов с гиперпродукцией мочевой кислоты, что наблюдается прежде всего у лиц страдающих лейкоемическими и лимфопролиферативными заболеваниями, особенно в связи с лечением большими дозами цитостатиков. В настоящее время возможность развития острой блокады почек у данной группы больных уже хорошо известна, поэтому в комплекс терапевтических воздействий в этих случаях включаются препараты типа аллопуринола, ингибиторы карбоангидразы, обильное питье и попытки ощелачивания мочи. Эти ме-

роприятия могут рекомендоваться для предупреждения и лечения острой мочекишлой почечной блокады другой этиологии. В некоторых случаях, однако, приходится прибегать к гемодиализу, наиболее эффективно снижающему гиперурикемию и при своевременном проведении полностью ликвидирующему острую олигурию.

Таким образом, поражение почек при подагре проявляется несколькими вариантами, из которых наиболее часто встречается хронический интерстициальный нефрит. Клиническая картина подагрической нефропатии часто дополняется симптомами артериальной гипертонии и инфекции мочевых путей (вплоть до развития пиелонефрита), что, естественно, требует дополнительных терапевтических мероприятий, нередко в связи с поздней диагностикой, с использованием хронического гемодиализа или трансплантации почки. В то же время в отличие от других хронических заболеваний почек реально существует возможность предупреждения как заболевания подагрой так, и, следовательно, поражения почек при ней. Известна роль в возникновении подагры избыточного питания, злоупотребления алкоголем. Переедание, как и гиподинамия, столь частые в настоящее время, — несомненный фактор риска заболевания подагрой. Поэтому как в предупреждении, так и в лечении ее умеренно калорийная диета с ограничением пуринов и активный образ жизни имеют решающее значение. В комплекс мероприятий, направленных на предупреждение дальнейшего прогрессирования подагры, необходимо включать поддержание объема плазмы. Известно, что пребывание таких больных в условиях жаркого климата, длительные тепловые процедуры приводят к учащению подагрических приступов. Поэтому обильное питье (до 2 л и более жидкости в сутки) является важным условием лечения подагры. Существенная роль принадлежит коррекции артериальной гипертонии, так как при высоких цифрах артериального давления отмечается снижение экскреции уратов. Несомненно, при подагре противопоказаны препараты, вызывающие гиперурикемию, в частности тиазидовые мочегонные, салицилаты и др. Перечисленные лечебные мероприятия в определенной мере позволяют уменьшить дозу используемых лекарственных средств (урикозурики, урикостатики). Однако в большинстве случаев только добавление этих препаратов, которые должны назначаться систематически и повторными курсами под контролем содержания мочевой кислоты в плазме, позволяет снизить гиперурикемию. Назначение урикозурических препаратов (например, антурана в дозе 300—400 мг/сут) показано в тех случаях, когда гиперурикемия обусловлена снижением выделения мочевой кислоты или имеется непереносимость урикозостатических препаратов — аллопуринола и его аналогов. Необходимо учитывать, что при снижении КФ или относительной плотности мочи использование урикозурических средств нецелесообразно,

так же как и при мочекаменной болезни. При этом следует назначать аллопуринол, уменьшая его дозу при наличии ХПН с 300—600 до 100—200 мг/сут.

Глава 23

ОПУХОЛИ ПОЧКИ

В последние 25 лет опухоли почек встречаются чаще, что следует объяснить значительным улучшением диагностики, причем в более ранних стадиях заболевания. Доброкачественные новообразования наблюдаются редко, составляя лишь 6% опухолей почечной паренхимы. В настоящее время наиболее правильным наименованием раковой опухоли почечной паренхимы следует считать «рак почки». Эпителиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника являются наиболее редкими видами новообразований, составляя 16% всех опухолей почек и верхних мочевых путей.

Опухоли почек у взрослых встречаются сравнительно редко (2—3% всех новообразований). Мужчины заболевают примерно в 2 раза чаще, чем женщины. Возраст больных колеблется от 40 до 60 лет. Рак составляет подавляющее большинство (80—90%) всех видов опухолей почки.

Этиология и патогенез

Этиология опухолей почки изучена еще недостаточно. В некоторых экспериментальных работах доказано, что опухоли почки у животных, в частности у самцов-хомяков, могут быть вызваны путем введения гормональных препаратов эстрогенов. Это позволяет предполагать, что и у человека некоторое значение в генезе опухоли почки может иметь нарушение гормонального баланса. Вместе с тем в эксперименте получены опухоли почки под воздействием лучевой энергии — развитие аденом и аденокарцином почки у крыс после их облучения.

С приведенными экспериментальными данными перекликаются отдельные клинические наблюдения: появление опухоли почки через многие годы после применения с рентгенодиагностической целью радиоизотопного препарата торотраста (^{232}T). Канцерогенное действие торотраста объясняется его радиоактивностью.

Результаты экспериментов и отдельных клинических наблюдений показывают, что в генезе опухоли почки могут играть определенную роль факторы, различного рода: гормональные, лучевые, химические (например, Б-антрохинолин и др., относящиеся к углеводам, нитрозамины, ароматические амины). По-видимому, опухоли почки, как и большинства других органов, представляют собой заболевание полиэтиологическое.

Патологическая анатомия

Поскольку опухоли почечной паренхимы и опухоли лоханки во многом отличаются как по структуре, так и по путям распространения и требуют различных оперативных методов лечения, оправданно их выделение в отдельные группы. В настоящее время принята следующая классификация опухолей почки.

1. Опухоли почечной паренхимы
 - а) доброкачественные опухоли: аденома, фиброма, лейомиома, ангиома и гемангиома, лимфангиома, хондрома, остеома, миксома, дермоиды.
 - б) злокачественные опухоли: рак (аденокарцинома), саркома (фибромиосаркома, липосаркома, ангиосаркома), смешанная опухоль Вильмса.
 - в) вторичная (метастатическая) злокачественная опухоль почки.
2. Опухоль почечной лоханки
 - а) доброкачественные опухоли: папиллома, ангиома.
 - б) злокачественные опухоли: папиллярный рак, плоскоклеточный рак, слизисто-железистый рак, саркома.

Весьма важна классификация злокачественных опухолей почки не только по формам, но и по стадиям процесса. Наиболее распространена четырех стадийная классификация:

1. Опухоль в пределах почечной капсулы.
2. Вовлечение сосудистой ножки или околопочечной жировой клетчатки.
3. Поражение регионарных лимфатических узлов.
4. Наличие отдаленных метастазов.

Злокачественная опухоль почки может поражать любые ее сегменты. Величина опухоли почки также различна: от едва видимых простым глазом узелков до огромных размеров.

Макроскопически раковая опухоль почки состоит из одного или нескольких узелков округлой или овальной формы. Поверхность почки чаще бугристая. На разрезе опухоль имеет характерный пестрый вид, в ее ткани перемежаются участки желтовато-коричневого и красного цвета (вследствие кровоизлияний), оранжевого или желтого (от наличия липоидных веществ), серого (в результате распада мукоидов). Иногда отмечается петрификация паренхимы, в редких случаях — обызвествление всей опухоли. Опухоль может содержать очаги некроза, старые и свежие кровоизлияния. В очагах распада иногда образуются кистозные полости различной величины.

Консистенция опухоли мягкоэластическая. Она растет в сторону фиброзной капсулы, растягивая ее и деформируя почку, но возможен рост в сторону лоханочно-чашечной системы, когда опухоль частично или даже полностью заполняет ее. Весьма характерно для аденокарциномы почки прорастание в почечную и нижнюю полую вену в виде «языка». Опухоли небольшого размера окружены четкой, видимой на глаз капсулой.

Гистологическое строение аденокарциномы почки разнообразно, однако в типичном случае оно представлено тяжами и

скоплениями крупных полигональных клеток со светлой протоплазмой, содержащей гликоген и липоиды.

Значительно более редкими формами опухоли, обнаруживаемыми при гистологическом исследовании, являются липомы, фибромы, миомы, гемангиомы, лимфангиомы, саркомы, гамартомы. Из них чаще всего встречаются гемангиомы и саркомы.

Злокачественные опухоли почки метастазируют гематогенным и лимфогенным путем. Метастазы наблюдаются более чем у половины больных. На первом месте по частоте метастазирования рака почки стоят легкие, затем кости, печень, головной мозг. Эта закономерность обусловлена наличием тесной связи между венозной системой почки и магистральными сосудами грудной и брюшной полостей, а также венозной сетью костного скелета. Нередко метастаз рака проявляется клинически раньше, чем первичный очаг заболевания. Особенность рака почки — сравнительно нередкое появление метастазов через много лет после удаления первичной опухоли: 10—15 и даже 20 лет. В то же время другая особенность этого вида раковой опухоли состоит в том, что его легочные метастазы в некоторых случаях склонны к регрессии после удаления первичного очага.

На втором месте по частоте среди отдаленных метастазов опухолей почки стоят костные метастазы, которые чаще всего локализуются в костях таза, позвоночнике, ребрах, костях плечевого пояса, бедренных костях, своде черепа.

Метастазы в печень обычно бывают в поздних стадиях заболевания.

Регионарные метастазы рака почки поражают главным образом паракавальные и парааортальные лимфатические узлы, особенно расположенные вблизи почечного синуса. Реже метастазы опухоли почки встречаются в лимфатических узлах средостения, шейных, подвздошных и паховых узлах.

Помимо отдаленных и регионарных лимфатических метастазов, рак почки дает иногда местные метастазы вне лимфатических узлов в околопочечную жировую клетчатку, мышцы брюшной полости, подкожную жировую клетчатку, в послеоперационный рубец. При этом происходит не прорастание опухоли, а возникновение отдельных, четко ограниченных очагов метастазирования.

Помимо метастазирования рака почки, нередко наблюдается распространение опухолевого тромба по почечной вене в нижнюю полую вену.

Симптоматика и клиническая картина

Симптоматика опухоли почки складывается из общих и местных проявлений, а также признаков метастазов опухоли.

Общие симптомы опухоли почки. Среди общих симптомов

опухоли почки важное значение имеет ухудшение общего состояния в результате интоксикации организма продуктами обмена в опухолевой ткани. Это ухудшение складывается из общей слабости, потери аппетита, похудания. Больных с подобными жалобами длительно лечат по поводу самых различных предполагаемых заболеваний, прежде чем возникает мысль о необходимости урологического обследования.

Похудание как проявление опухолевого процесса служит следствием токсического воздействия продуктов распада опухоли на организм. Интоксикация ведет к снижению аппетита и как следствие этого — к похуданию, которое чаще всего является признаком далеко зашедшего бластоматозного процесса.

Важным симптомом опухоли почки является повышение температуры тела, которое наблюдается у 20—30% больных. Иногда гиперпирексия оказывается единственным проявлением заболевания. Температура тела чаще бывает субфебрильной, однако иногда достигает 38—39°C, сопровождаясь ознобом, как и при острых инфекционных заболеваниях.

Гиперпирексия при опухоли почки представляет неблагоприятный прогностический признак, хотя может быть и самым ранним проявлением заболевания. Весьма важно, что после радикального оперативного вмешательства температура тела нормализуется, а возобновление лихорадки свидетельствует о рецидиве опухоли или ее метастазах.

Токсическое воздействие опухоли на костный мозг приводит к угнетению его функции и анемизации больного, что свидетельствует о далеко зашедшем опухолевом процессе. Проявлением опухоли почки может быть полицитемия или вторичный эритроцитоз. Этот процесс объясняют повышенной продукцией эритропоэтина тканью опухоли.

Наиболее частым из общих признаков опухоли почки является повышенная СОЭ, которая может быть первым и единственным проявлением заболевания.

В последние годы стало известно о связи опухоли почки и артериальной гипертонии. У 5—10% больных со злокачественными новообразованиями почки заболевание проявляется гипертонией. Механизм развития артериальной гипертонии при опухоли почки, как и при других почечных заболеваниях, заключается, по-видимому, в ишемизации паренхимы почки вследствие сдавления ее опухолевой тканью. Связь артериальной гипертонии с опухолью почки подтверждается исчезновением гипертонии после нефрэктомии.

Перечисленные общие, или экстраренальные, симптомы опухоли почки имеют важное значение в распознавании этой патологии. Если в прежние годы многие из указанных признаков относили к «атипичным» проявлениям опухоли, то в настоящее время такие симптомы, как ухудшение общего состо-

яния, похудание, лихорадка, повышение СОЭ, эритроцитоз, артериальная гипертония, должны вызвать подозрение среди прочих заболеваний и на опухоль почки и быть показанием к детальному урологическому обследованию.

Местные симптомы опухоли почки. Гематурия наблюдается у 60—70% больных. В отличие от многих других заболеваний гематурия при раке почки бывает чаще всего «безболезной», не сопровождаясь болями, нарушением мочеиспускания и другими симптомами. Она возникает чаще всего внезапно, на фоне удовлетворительного общего состояния. Последнее обстоятельство нередко служит причиной несвоевременного обращения больного к врачу. Причинами гематурии при опухоли почки являются деструкция сосудов в опухолевой ткани, прорастание опухоли в стенку чашечки либо лоханки и гемодинамические нарушения в почке. Гематурия обычно тотальная, в ряде случаев — с червеобразными сгустками крови в моче, являющимися слепком просвета мочеточника. Сгустки могут быть бесформенными, если образуются в мочевом пузыре, либо совсем отсутствуют. Характерным для опухоли является возникновение острых болей в области почки вслед за гематурией. Иногда после начала кровотечения развивается типичный приступ почечной колики, который купируется после отхождения с мочой кровяных сгустков. Интенсивная гематурия может вызвать тампонаду мочевоего пузыря кровяными сгустками и острую задержку мочеиспускания. Кратковременность гематурии, повторение ее через неопределенный срок делают необходимым выполнение срочной цистоскопии в момент кровотечения для выявления ее источника.

Вторым по частоте местным симптомом является боль в области почек (у 35—40% больных), чаще тупого, ноющего характера, реже — по типу почечной колики. Тупая, ноющая боль, иногда с иррадиацией в пах, бедро, зависит от растяжения опухолью фиброзной капсулы почки при прорастании ее, от врастания опухоли в нервные окончания паранефрия и нервные корешки, от натяжения почечной сосудистой ножки. Острая боль возникает преимущественно вследствие окклюзии мочеточника сгустком крови при тотальной гематурии.

Прощупываемая опухоль (у 30—25% больных) представляет собой характерный, однако наиболее редкий и самый поздний из симптомов, составляющих триаду местных признаков опухоли почки. Наиболее четко пальпируется новообразование, исходящее из нижнего ее сегмента. При этом прощупывается плотное, бугристое, в различной степени подвижное опухолевидное образование, уходящее в подреберье. Опухоль, исходящая из верхнего сегмента почки, недоступна для пальпации, но может быть определен неизменный нижний полюс почки вследствие смещения ее книзу.

Для лучшего выявления прощупываемой почки или опухоли следует проводить пальпацию в различных положениях

больного (на спине, на противоположном боку, в вертикальном положении). Симптом баллотирования при бимануальной пальпации является свидетельством принадлежности прощупываемого образования к почке или во всяком случае локализации его в забрюшинном пространстве.

Важным местным симптомом опухоли почки служит **варикоцеле**. Причинами его при злокачественной опухоли почки могут быть: а) сдавление или прорастание опухолью левой почечной вены; б) сдавление нижней поллой вены или непосредственно одной из яичниковых вен опухолью либо пакетами пораженных метастазами лимфатических узлов; в) тромбоз нижней поллой вены; г) перегиб левой почечной вены в результате смещения почки книзу; д) опухолевый тромб в левой почечной вене. При всех этих условиях повышается давление в левой почечной вене или в нижней поллой вене и возникает коллатеральный обратный венозный ток по яичниковой вене соответствующей стороны с развитием варикозного расширения вен семенного канатика или широкой связки матки. В последнем случае это может проявляться дисменореей. Внезапное появление варикоцеле у лиц среднего и пожилого возраста должно вызвать у врача подозрение на опухоль почки. Варикоцеле, обусловленное опухолью почки, в отличие от «идиопатического» возникает как слева, так и справа, не исчезает при переходе в горизонтальное положение. Стойкое варикоцеле является прогностически неблагоприятным симптомом опухоли почки, так как указывает на далеко зашедший бластоматозный процесс.

Симптомы метастазов опухоли почки. Метастаз рака почки в легкое, особенно солитарный, длительно прогрессируя, клинически не проявляется. Первым признаком метастаза опухоли в легкое может быть кровохарканье. Метастазы рака почки в легкие при рентгенологическом исследовании чаще имеют округлую форму. Солитарные метастазы рентгенологически часто напоминают бронхогенный рак, картину пневмонии или туберкулеза легких.

Метастазы опухоли почки в кости клинически проявляются болями, нередко весьма интенсивными и упорными, особенно в ночное время, и не стихающими после применения наркотических средств. Иногда такую боль расценивают как симптом радикулита, межреберной невралгии и т. п. При метастазировании в позвоночник могут развиваться паралегия, нарушение функции тазовых органов. Первым симптомом заболевания может быть патологический перелом на месте метастаза.

Рентгенологически костные метастазы рака почки характеризуются остеодеструкцией. Они чаще одиночные и имеют овальную форму.

Регионарные метастазы в лимфатические узлы обычно клинически не проявляются.

Диагностика

При осмотре и пальпации выявляются обычно опухоли почки в далеко зашедшей стадии. О большой опухоли почки свидетельствует деформация живота. Осмотр может выявить варикоцеле, а при обструкции нижней полой вены — расширение вен передней брюшной стенки, отечность нижних конечностей.

Пальпация почки, пораженной опухолью, должна быть максимально бережной во избежание травмирования опухоли. Степень подвижности опухоли или почки при пальпации в известной степени служит показателем операбельности.

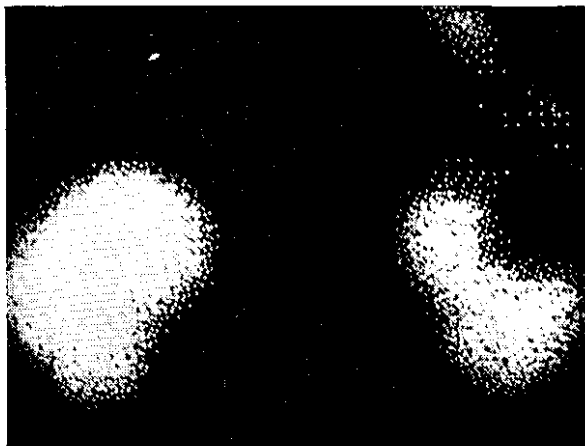
Лабораторная диагностика. Общие анализы крови выявляют повышение СОЭ, анемию. В анализах мочи обнаруживается эритроцитурия, возможны протеинурия и лейкоцитурия, особенно при сочетании опухоли почки с пиелонефритом.

Из биохимических методов наиболее широко применяются исследование белка, белковых фракций, сывороточного содержания кальция, реакция Данилина. Характерным для первичного рака почки является повышение активности ЩФ в сыворотке крови, снижение сывороточного содержания белка, повышение уровня альфа-2-глобулинов (синдром Штауфера), увеличение ферментативной активности сыворотки крови. Определенное значение в диагностике рака почечной лоханки и мочеточника имеет увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижение активности трансаминазы в моче и ткани почки. Не являясь специфическими тестами в диагностике рака почки, показатели активности ЛДГ сыворотки, повышение активности ЩФ, гиперглобулинемия в то же время могут служить «настораживающими» признаками, требующими дальнейшего обследования.

В последнее время для диагностики рака почки применяются иммунологические методы. Хотя до сих пор специфические маркеры рака почки не выявлены, имеются основания полагать, что важные критерии этого заболевания могут быть определены с помощью иммунологических методов исследования.

Используя классические методы иммунодиффузного анализа (реакция радиальной иммунодиффузии, иммуноэлектрофорез, встречный иммунофорез, двойная иммунодиффузия по Духтерлони и др.), при раке почки можно выявить глубокие нарушения метаболизма сывороточных белков: ферритина, трансферина, альбумина и некоторых других. Установлено, что опухолевая ткань почки избирательно накапливает ферритин. Это белок находится в опухолевой ткани в 10—20 раз более высокой концентрации, чем в нормальных почках и раковых опухолях других органов. Уровень другого железосодержащего белка — трансферрина — в ткани рака почки повышен в 3 раза по сравнению с нормальными почками. Ука-

Рис. 48. Сцинтиграмма почек. Дефект изображения с нечеткими контурами, соответствующий расположению опухоли.



занные характерные изменения происходят в белковом спектре крови у 80% больных.

После нефрэктомии у больных отмечается тенденция к нормализации указанных показателей, начиная с 8-го дня после операции, что является доказательством патогномичности сывороточных белков для описанных выше изменений при раке почки.

На основании полученных данных следует считать, что иммунологическое исследование при подозрении на опухоль почки должно быть обязательным этапом.

Радиоизотопные методы исследования. В последние годы много внимания уделяют радиоизотопным методам диагностики опухолей почки—статистической сцинтиграфии с компьютерной обработкой. Характерным сцинтиграфическим признаком опухоли почки является дефект изображения с неровными контурами, соответствующий расположению опухоли (рис. 48).

Встречающиеся трудности дифференциальной диагностики опухолей паренхимы почки и кист обусловили внедрение в клиническую практику метода ангиосканирования или ангиосцинтиграфии почек. При наличии опухоли ангиосканирование позволяет выявить гиперваскуляризованные участки паренхимы. Эффективность метода возрастает при сочетании его применения со сцинтиграфией или сканированием.

В последние годы в онкоурологии для диагностики опухолей и кист почки находит широкое применение ультразвуковое сканирование (ультрасонография, эхография). Метод безвреден, безопасен, не требует предварительной подготовки больного и обладает высокой диагностической информативностью. Ультрасонограммы опухоли складываются из картины, получаемой после отражения звука от плотных негомогенных тканей опухоли, от некротических тканей, кровеносных со-

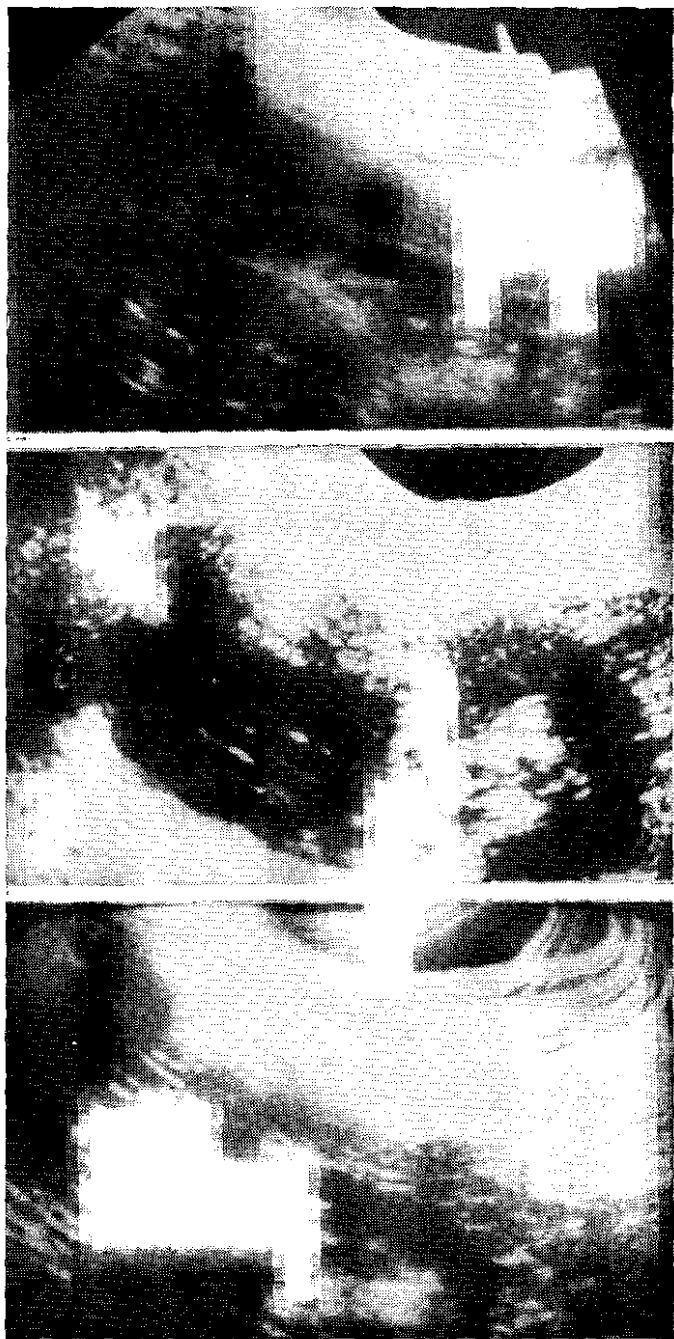


Рис. 49. Ультразвуковое сканирование почек. Деформация контуров почки, усиление эхо-сигналов в проекции опухоли.

судов, кровоизлияний, каждая из которых создает и имеет акустически разграниченную поверхность. Таким образом, при наличии опухоли контуры почки деформированы, появляется множество эхо-сигналов внутри опухоли вследствие резкого поглощения ею звука (рис. 49).

Несмотря на внедрение в клиническую практику указанных выше методов, заключительным этапом диагностики опухоли почки является рентгенологическое исследование. В распознавании опухолевого процесса почки возможности различных рентгенологических методов неодинаковы. Информативность обзорной, экскреторной урографии, ретроградной пиелографии с позиции современных требований ранней диагностики весьма ограничены. Эти методы, как правило, позволяют лишь заподозрить объемный процесс в почке. Решение дифференциально-диагностических задач (опухоль или киста) с их помощью не всегда осуществимо, хотя и возможно. Сведений же о стадии опухолевого процесса, столь важных для лечения, эти методы не дают. Вместе с тем их роль в диагностике опухолей почек остается весьма значительной, поскольку именно с этих методов в подавляющем большинстве случаев начинается рентгенологическое обследование при подозрении на бластоматозный процесс.

Обзорная урография выявляет изменения формы и размеров почки, пораженной опухолью, в 31% случаев. Она может быть дополнена пресакральным пневморетроперитонеумом (рис. 50, 51).

Экскреторная урография в 67% наблюдений, позволила обнаружить объемный процесс в почке, оказавшийся при дальнейшем обследовании опухолью. Признаки ее общеизвестны. Это ампутация, раздвигание чашечек, деформация лоханки. Инфузионная методика значительно улучшает рентгенологическое изображение, повышает информативность метода, но не настолько, чтобы ограничить применение других (рис. 52).

Ретроградная пиелография в диагностике опухолей почки в настоящее время применяется редко, что связано с риском инфекции и провоцирования метастазирования опухоли при выполнении исследования, а также малой информативностью в ранних стадиях. К этому методу приходится прибегать лишь в случае непереносимости больным рентгеноконтрастного вещества, наличия противопоказаний к сосудистому исследованию (заболевания крови, тяжелые нарушения функции печени, выраженный атероматоз брюшной аорты и т. п.) или технической неосуществимости почечной ангиографии либо при подозрении на папиллярный рак лоханки почки или мочеточника, если урографическая картина не дает абсолютно четкого представления (рис. 53).

Почечная ангиография — метод исключительной важности в диагностике опухоли почки. Он позволяет: 1) оп-



Рис. 50. Обзорная рентгенография мочевой системы. Увеличение тени почки и деформация ее контуров.



Рис. 51. Пресакральный пневморетроперитонеум. Деформация контуров почки в результате увеличения верхнего полюса.



Рис. 52. Экскреторная урография. Деформация лоханки, раздвигание (ампутация) чашечек.

Рис. 53. Ретроградная уретеропиелография. Дефект наполнения лоханки с нечеткими контурами, обусловленный вдающейся в просвет ворсинчатой опухолью.

ределить характер объемного процесса в почке, выявленного на предыдущих этапах обследования, т. е. дифференцировать опухоль от кисты; 2) распознавать опухоли небольших размеров, локализующиеся в корковом слое и не деформирующие чашечно-лоханочную систему; 3) выяснить состояние почечной вены и нижней полой вены (наличие или отсутствие опухолевого тромба в просвете вены); 4) обнаружить метастазы в контралатеральную почку, печень, прорастание опухоли в соседние органы.

Брюшная аортография должна производиться в начале почечной ангиографии. На этом этапе определяется тип васкуляризации пораженной почки (одиночная, удвоенная или добавочная артерия), распознаются опухоль, характер ее роста (в глубь органа или снаружи), ее взаимоотношения с окружающими органами, наличие метастазов в другой почке и печени. Особенно информативна в этом отношении серийная аортография. Программа серийной съемки должна составляться с учетом данных, полученных в ранней артериальной фазе, для улавливания признаков фистульного кровотечения в пораженной почке. Признаками опухоли являются беспорядочная патологическая васкуляризация в опухолевой массе (паутино-

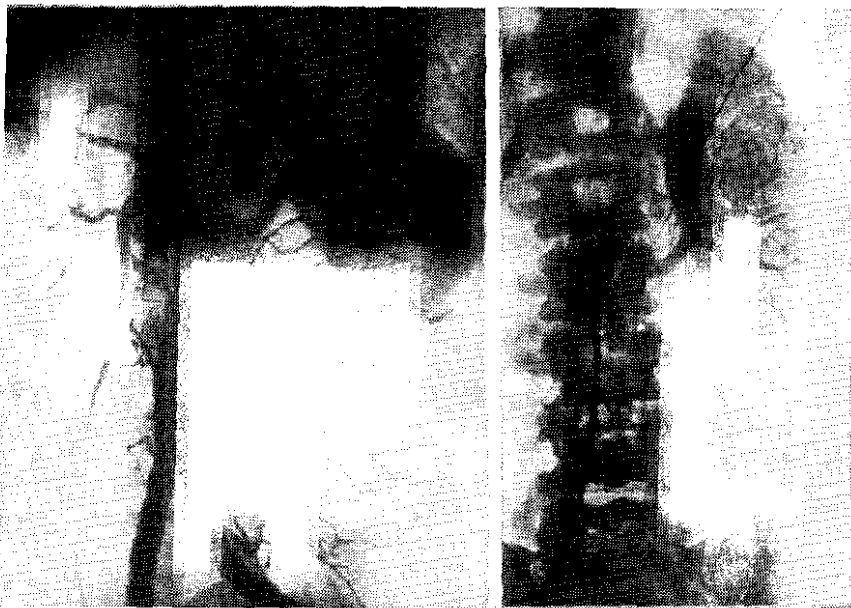


Рис. 54. Брюшная аортография. Патологическое ветвление вновь образованных сосудов, скопление контрастного вещества в виде «озер», «лужиц».

Рис. 55. Селективная почечная артериография. Патологическое ветвление сосудов, скопление контрастного вещества в виде «озер», «лужиц».

образная сетка в зоне опухоли, мелкоочечное скопление рентгеноконтрастного вещества, преждевременная сегментарная нефрограмма почечной вены в ранней артериальной фазе, усиление тени опухолевой массы, наличие просвечивающих лакун и негомогенность тени массы (некроз опухоли) и т. д. (рис. 54). Селективную почечную артериографию следует выполнять при необходимости уточнения данных аортографии (рис. 55).

При неопределенности получаемых во время ангиографии данных обязательно нужно производить фармакоартериографию (рис. 56).

Нижнюю венокавографию без блокирования кровотока выполняют для определения состояния нижней полой вены, выявления ее смещения, компрессии, тромбоза, прорастания. Полученные сведения могут помочь в определении осуществимости оперативного вмешательства, его характера и объема (рис. 57).

Почечная венография — заключительный этап ангиографического исследования при обнаружении опухоли в почке (рис. 58).

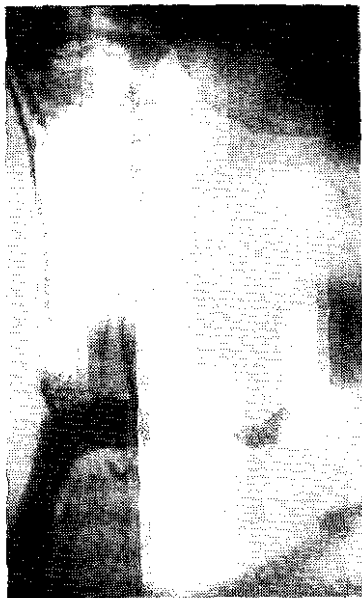
Следует подчеркнуть, что, поскольку не существует параллелизма между размерами опухоли в почке и наличием, а также протяженностью опухолевого тромба в почечной вене, ка

Рис. 56. Фармакоангиография. Ампутация терминальных ветвей неизменной части почки, контрастирование патологических сосудов опухоли.



Рис. 57. Венокавография. Смещение нижней полой вены. Дефект заполнения с неровными контурами в результате опухолевого тромбоза полой вены.

Рис. 58. Селективная почечная венография. Дефект заполнения почечной вены с нечеткими контурами.



бы ни был мал обнаруженный узел, почечная венография должна выполняться обязательно. Несоблюдение этого правила в некоторых случаях приводит к непредвиденным ситуациям в ходе операции (неожиданное обнаружение опухолевого тромба, достигающего просвета нижней полой вены), что требует от хирурга «перестройки», изменения последовательности, объема и продолжительности вмешательства; при этом естественно возрастает риск.

Определение состояния почечной вены чрезвычайно важно для выбора метода лечения и объема операции. Инвазия опухоли в почечную вену на венограмме имеет вид дефекта наполнения или полной блокады вены. Почти во всех случаях опухоли почки венография выявляет расширение основного ствола почечной вены и ретроградное забрасывание контрастного вещества в яичковую вену у мужчин и в яичниковую — у женщин. При изменении давления в вене пораженной опухолью почки во всех случаях выявляется повышение его от 165 до 280 мм вод. ст. Однако варикоцеле при опухоли почки не всегда является признаком сдавления яичковой вены или далеко зашедшего процесса, а может представлять собой результат повышения давления в почечной вене при опухоли почки. Левостороннее варикоцеле при опухоли почки — коллатеральный путь оттока крови из левой почечной вены (ренокавальный анастомоз) в гроздьевидное сплетение и оттуда в нижнюю полую вену.

При опухолях эпителия чашечек или лоханки ангиография, как правило, не обнаруживает характерных изменений. Только при опухолях больших размеров и особенно прорастающих в паренхиму почки выявляются изменения сосудистого рисунка.

Лимфангиоаденография при опухоли почки может выявить метастазы в паракавальные лимфатические узлы. Однако этот метод не нашел широкого применения при опухолях почки, так как не всегда выявляет все лимфатические узлы, на снимках трудно дифференцировать опухолевые изменения в лимфатических узлах от воспалительных и дегенеративных, а отрицательные данные лимфографии не исключают наличие регионарных метастазов.

В связи с тем что злокачественные опухоли почки чаще всего метастазируют в легкие и кости, всем больным, у которых подозревают опухоль почки, необходимо производить рентгенографию легких грудной клетки, позвоночника, таза, черепа для выявления возможных метастазов.

Учитывая диагностические возможности различных методов исследования при опухолях почки, можно рекомендовать схему последовательности применения этих методов. Обоснование диагноза начинают с клиничко-лабораторных методов, после чего предпринимают радиоизотопные исследования (сканирование или скинтиграфия) как ориентирующие методы

(скрининг-тест), позволяющие ответить на вопрос о наличии в почке очаговых изменений, характерных для новообразования.

При наличии дефектов на сцинтиграммах следует проводить ультразвуковое сканирование для дифференциальной диагностики опухоли и кисты почки. Вопрос о природе этих изменений более точно решается с помощью рентгенологических исследований. Данный этап обследования начинается с трансфemorальной аортографии всех фаз почечной ангиографии, в том числе нефрограммы и экскреторной урограммы. При сомнительных или отрицательных данных аортографии исследование дополняют селективной почечной артеографией, а при отрицательных или сомнительных результатах ее — фармакоангиографией. При получении картины опухоли почки вслед за артериографией производят венокавографию и селективную почечную венографию.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто приходится дифференцировать опухоль от солитарной кисты почки, тем более что оба заболевания иногда сочетаются. В дифференциальной диагностике опухоли и кисты почки может оказать помощь нефротомография, при которой опухоль почки контрастируется, а киста отличается пониженной контрастностью. Более точное дифференцирование опухоли и кисты почки может быть проведено с помощью почечной артериографии.

В последние годы в дифференциальной диагностике опухоли и кисты почки используют кистографию.

При наличии на экскреторных урограммах и почечных артериограммах признаков солитарной кисты почки больному в положении на спине под контролем рентгенотелевидения производят пункцию почки в подозрительном участке. При получении по игле жидкости ее отсасывают и в том же количестве вводят рентгеноконтрастное вещество. При кисте контрастируется округлая полость с четкими контурами. Жидкость из кисты полностью аспирируют. В ряде случаев (у больных преклонного возраста, при наличии тяжелых интеркуррентных заболеваний и противопоказаний к оперативному вмешательству) кистография с отсасыванием содержимого кисты позволяет избежать операции. При безуспешности попытки к кистографии непосредственно вслед за ней предпринимают эксплоративную люмботомию.

При гидронефрозе прослеживается опухолевидное образование в подреберье, однако консистенция его тугоэластическая, поверхность гладкая, а гематурия бывает редко. Пиелографическая картина гидронефротической трансформации резко отличается от деформации чашечно-лоханочной системы опухолью. На почечных артериограммах видно сужение просвета почечной артерии и ее ветвей.

Поликистоз почек симулирует опухоль в случае его асимметричного развития, когда прощупывается только одна увеличенная, плотная, бугристая почка. Подозрение на опухоль увеличивается при наличии гематурии. Однако для поликистоза характерны ХПН в той или иной стадии, а главное — патогномоничная пиелографическая картина двусторонних изменений, повышенная ветвистость чашечек, сдавление и удлинение лоханок. На артериограммах для поликистоза характерно наличие множества округлых бессосудистых участков и удлинненных, истонченных артерий.

При карбункуле (реже абсцессе) почки подозрение на опухоль обычно возникает в связи со сходной рентгенологической картиной: деформацией, оттеснением чашечно-лоханочной системы, ампутацией чашечек. На скинти- и сканограммах проявления опухоли и карбункула почки также сходны: очаговый дефект накопления изотопа. Кроме того, все клинические и лабораторные признаки острого воспалительного процесса (лихорадка с ознобом, лейкоцитоз крови) не только не исключают опухоли почки, но и являются достаточно характерными ее симптомами. Наибольшую ясность в дифференциальную диагностику в этих случаях вносит почечная артериография, выявляющая при опухоли почки характерные «озерца» и «лужицы». Аналогичным образом проводят дифференциальную диагностику опухоли и туберкулеза почки.

Весьма трудно бывает разграничить опухоль почки и забрюшинную опухоль. Данные пальпации при этих заболеваниях одинаковы. Экскреторная урография и ретроградная пиелография (желательно в сочетании с пневморетроперитонеумом и томографией) обнаруживают при забрюшинной опухоли смещение почки без деформации чашечно-лоханочной системы и дают изображение отдельно расположенной опухоли. Характерно для забрюшинной опухоли отклонение мочеточника в медиальном направлении.

Лечение

Многолетние поиски методов консервативной терапии злокачественных опухолей почки не могут быть признаны успешными, единственным радикальным методом лечения этого заболевания является операция.

Оперативное лечение. В последние годы показания к радикальному оперативному вмешательству при опухолях почки значительно расширились, а противопоказания сократились. Это связано со значительным совершенствованием хирургической техники, развитием современной анестезиологии и реаниматологии, появлением мощного арсенала антибактериальных препаратов, сердечно-сосудистых средств, с применением лучевого лечения и противоопухолевой химиотерапии как до, так и после операции.

При наличии метастазов удаление основного опухолевого очага может продлить жизнь больного. Одиночные метастазы в легких, печени, костях конечностей в современных условиях уже не могут расцениваться как противопоказание к нефрэктомии, так как по поводу таких метастазов с успехом может быть проведено радикальное хирургическое вмешательство (лобэктомия или пульмонэктомия, резекция печени, ампутация или экзартикуляция конечности). Даже при множественных метастазах в разных органах или других противопоказаниях к нефрэктомии витальная необходимость в ней может возникнуть в связи с профузной, угрожающей жизни гематурией. Подготовка к этой операции включает общеукрепляющее лечение, направленное на улучшение функции сердца, печени, легких, применение средств борьбы с анемией, если таковая имеется.

Выбор оперативного доступа к почке, пораженной опухолью, определяется в основном и локализацией опухоли. Можно выделить три основных вида оперативного доступа при нефрэктомии по поводу опухоли: ретроперитонеальный, трансперитонеальный и торакоабдоминальный.

Наиболее распространенным в настоящее время остается внебрюшинный лумботомический доступ. Существуют различные модификации поясничного разреза при этом доступе, из которых наиболее принят косопоперечный поясничный разрез по Федорову. Заднюю часть разреза, как правило, выполняют по Нагаматцу, т. е. сегментарной резекцией XI—XII ребер. При этом доступе, мобилизовав лишь верхний полюс почки, удобно от него подойти к сосудам почки, лигировать их и только после этого мобилизовать всю почку. При доступе по Нагаматцу следует соблюдать два основных требования к нефрэктомии по поводу опухоли: лигирование сосудов почечной ножки до мобилизации почки и выделение ее вместе с жировой капсулой.

Преимущество трансперитонеального доступа состоит в основном в принципиальной возможности обнажения и лигирования сосудистой почечной ножки в самом начале операции до каких-либо манипуляций на самой почке. Однако этот подход к сосудам почки иногда крайне труден из-за обильного развития или инфильтрации забрюшинной жировой клетчатки, кровотечения из ее расширенных вен. Трансперитонеальный доступ является методом выбора в тех случаях, когда предоперационный диагноз ясен не до конца и не исключается внутрибрюшинно расположенная опухоль, а также при опухолях Вильмса у детей, у которых илеокостальное пространство мало, а субкостальный угол широкий.

В некоторых случаях применяют торакоабдоминальный доступ, мало отличающийся от доступа по Нагаматцу по своим возможностям широкого обнажения всей почки.

Инвазия опухоли в соседние органы брюшной полости (печень, кишечник) не может служить противопоказанием к нефрэктомии. В этом случае одновременно с ней выполняют резекцию кишки или печени.

Показанием к резекции почки при раке ее является в основном или опухоль единственной почки или двустороннее поражение почек бластоматозным процессом, который в одной из них может иметь метастатическое происхождение.

Непременным условием радикальности хирургического лечения при злокачественной опухоли почки следует считать излечение опухолевых тромбов из почечной и нижней полой вен, наличие которых устанавливается при венографии до операции.

Послеоперационные осложнения нефрэктомии по поводу опухоли могут быть разделены на две основные группы: осложнения, связанные с обострением хронических сопутствующих заболеваний, и осложнения, связанные непосредственно с характером и тяжестью операционной травмы.

Послеоперационная летальность среди больных с опухолями почки неуклонно снижается. Если в XIX—начале XX века она составляла 50—60%, то в настоящее время снизилась до 3—5%. Основными причинами послеоперационной летальности являются сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения.

Лучевое лечение. До сих пор нет еще окончательного мнения о целесообразности лучевой терапии при опухолях почки у взрослых. Аденокарциному почки считают радиорезистентной, а лучевую терапию — показанной лишь в качестве паллиативной меры при неоперабельной опухоли или наличии метастазов для снятия болей.

Лучевое лечение можно рекомендовать после нерадикально выполненного хирургического вмешательства (оставление инфильтрированной жировой капсулы почки, пораженных метастазами лимфатических узлов, опухолевого тромба в почечной или нижней полой вене), до операции при крайне больших размерах и неподвижности опухоли, при явно неоперабельной опухоли или ее метастазах (для снятия болей, уменьшения гематурии).

Лекарственное лечение. Химиотерапия. Применение противоопухолевых химиопрепаратов при раке почки малоэффективно в связи с нечувствительностью к ним как самой опухоли, так и ее метастазов.

Гормонотерапия. В последние годы получило распространение применение гормонов (антагонисты эстрогенов) при опухолях почки, основанное на том, что экспериментальные опухоли почки у самцов хомячков (аденомы и аденокарциномы), вызванные эстрагенами, поддаются тормозящему влиянию гормонов противоположного действия — тестостерона

или прогестерона. При клиническом применении этих гормонов у больных с далеко зашедшим раковым процессом в почке, подтвержденным гистологически, и с множественными метастазами в половине случаев достигается субъективное улучшение, а иногда и объективное (регрессия легочных или костных метастазов).

В нашей стране с определенным успехом применяют при раке почки, в далеко зашедшей стадии, рецидивах и метастазах его отечественный препарат оксипрогестерона капронат (по 250/500 мг/сут внутримышечно не менее 3 мес). Этот препарат улучшает течение болезни после оперативного вмешательства, в том числе резекции почки по поводу рака.

Прогноз

Прогноз зависит прежде всего от стадии опухоли почки, т. е. от сроков распознавания заболевания. Наихудшие отдаленные результаты лечения зарегистрированы у больных с проращением почечной вены и метастазами. Особенно неблагоприятен прогноз у неоперированных больных. По мере роста первичной опухоли или распространения метастазов состояние неуклонно ухудшается: нарастают общая слабость, истощение, во многих случаях — лихорадка, гематурия, сильные боли. Смерть наступает от тяжелой интоксикации, кахексии, анемии.

Важным прогностическим фактором является возраст больных: среди больных моложе 40 лет отмечена худшая выживаемость, чем у более пожилых.

Некоторые клинические симптомы опухоли почки (лихорадка, варикоцеле) также являются плохим прогностическим признаком.

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА (ЭМБРИОНАЛЬНАЯ АДЕНОМИОСАРКОМА ПОЧКИ)

Опухоли почки составляют примерно $\frac{1}{3}$ всех опухолей у детей. Из них 95% приходится на опухоль Вильмса — злокачественную смешанную опухоль, возникшую из эмбриональных зачатков. Опухоль Вильмса встречается у детей любого возраста, начиная с новорожденных, но наиболее часто в 2—5-летнем возрасте. Девочки и мальчики заболевают одинаково часто. В 5% случаев опухоль Вильмса бывает двусторонней.

Этиология и патогенез

Опухоль Вильмса является дезонтогоническим новообразованием. Ее микроскопическое строение весьма разнообразно. Встречаются саркоматозные, веретенообразные клетки или звездчатые, округлые и мелкие недифференцированные клет-

эмбрионального, возможно нейрогенного характера, с интенсивно окрашенным ядром, бедные протоплазмой, и атипичные эпителиальные клетки различной формы и размеров. Иногда обнаруживаются островки хрящевой ткани, гладкие, перечнополосатые мышечные волокна эмбрионального или более зрелого типа, а также нейроэпителиальные клетки. В зависимости от преобладания тех или иных клеточных элементов опухоль может иметь нефрогенный мезенхимальный или фиброгенный вид либо возникают различные варианты сочетания перечисленных клеточных типов. На срезе почки опухоль имеет узлы белого цвета, иногда пестрые. Метастазирование происходит в забрюшинные лимфатические узлы, а затем в легкие, печень и другие органы.

Симптоматика и клиническое течение

Клиническая картина опухоли Вильмса в ранней стадии дана симптомами. У части детей отмечаются недомогание, слабость, вялость, раздражительность, отсутствие аппетита, похудание, субфебрилитет. Поскольку эти признаки неспецифичны, диагноз обычно ставится лишь тогда, когда опухоль достигает значительных размеров. Как правило, опухоль обнаруживают случайно при купании ребенка, реже — при врачебном осмотре. Она подвижна, малоболезненна, округлой и неправильной формы, с гладкой или бугристой поверхностью. Консистенция ее чаще плотная, реже эластическая, иногда определяется флюктуация. Опухоль нередко достигает 5 см и больше в диаметре, что сопровождается значительным увеличением и асимметрией живота. Увеличенная почка сдавливает печень или селезенку, приподнимает диафрагму, и при этом расширяется нижняя часть грудной клетки.

В поздних стадиях опухолевого процесса появляется боль вследствие растяжения почечной капсулы и сдавления нервов окончаний. Возникновению или усилению боли способствует также перегиб сосудистой ножки почки.

В ряде случаев отмечаются гематурия, анемия, артериальная гипертония. Гематурия обычно связана с прорастанием опухоли в лоханку. Нередко даже при распаде опухоли с разрывом сосудов гематурии не бывает, если не нарушена целостность капсулы опухоли. Гематурия может быть следствием значительной тупой травмы поясницы или живота. При этом возможно развитие приступа почечной колики в результате застоя мочеточника сгустком крови и нарушения оттока мочи.

Сдавнение и прорастание нижней полой вены приводит к отеку и отеку нижних конечностей. Компрессия почечной вены сопровождается возникновением коллатерального кровотока и появлением симптоматического варикоцеле.

Уже в ранних стадиях развития опухоль Вильмса склонна к метастазированию, зависящему не столько от величины, опухоли, сколько от характера ее роста. Сначала обычно поражаются забрюшинные лимфатические узлы. Метастазы вызывают боль в пояснице, иррадирующую в пах, половые органы. Метастазы могут также возникать в легких, печени, контралатеральной почке, яичке и других органах.

Диагностика

Диагностика осуществляется на основании клинического, лабораторного и рентгенологического исследования. При осмотре ребенка обращают внимание на усиление рисунка подкожных вен, наличие асимметрии живота и сколиоза. Заподозрить опухоль почки позволяет варикоцеле в раннем возрасте. Пальпацию живота проводят в вертикальном положении ребенка и в горизонтальном — на спине и боку. В ряде случаев для определения опухоли приходится производить пальпацию живота под наркозом.

При исследовании мочи нередко выявляются протеинурия и лейкоцитурия. Последняя нарастает в случае присоединения вторичной инфекции. У 20% детей с опухолью Вильмса отмечается высокая СОЭ.

В диагностике опухоли наиболее важны рентгенологические методы исследования. На обзорном снимке отмечается плотное образование, смещающее петли кишок, иногда с участками обызвествления. Тень поясничной мышцы на стороне поражения нечеткая или не определяется. На снимке в боковой проекции опухоль располагается сзади наполненной газом толстой кишки (при опухолях органов брюшной полости эта кишка обычно оттесняется кзади).

Опухоль почки наиболее четко выявляется при сочетании экскреторной урографии с пневморетроперитонеумом и томографией. При сохранной функции почки обнаруживается деформация чашечно-лоханочной системы опухолью, имеющей на томограммах неоднородную контрастность.

При почечной ангиографии определяется повышенная васкуляризация опухоли в отличие от кисты, проявляющейся обеднением сосудистого рисунка. Характерны хаотичное ветвление сосудов и наличие артериовенозных сообщений по периферии опухоли.

Дифференциальная диагностика

Опухоль Вильмса наиболее часто приходится дифференцировать от гидронефроза, который при экскреторной урографии проявляется отсутствием или запаздыванием контрастирования резко расширенной чашечно-лоханочной системы почки в

гличие от опухоли, при которой лоханка сдавлена, чашечки деформированы и раздвинуты.

Дифференциально-диагностические трудности возникают и при поликистозе почек. Двустороннее поражение, характерная «таукообразная» картина чашечно-лоханочной системы на скреторных урограммах, наличие множественных участков с бедненной васкуляризацией при почечной ангиографии подтверждают диагноз поликистоза почек.

Для карбункула почки, рентгенологические признаки которого могут стимулировать опухоль, отличительными симптомами служат острое развитие заболевания, гиперемия, резкая болезненность и напряжение мышц на стороне поражения, отсутствие функции почки.

Весьма важно выявление метастазов (лимфангиоаденография, рентгенография грудной клетки, сканирование печени), что меняет тактику лечения.

Лечение

Лучшие результаты дает комбинированное и комплексное лечение — оперативное вмешательство, лучевое воздействие и химиотерапия. Хирургическое вмешательство состоит в нефрэктомии, а также в лобэктомии или пульмонэктомии при метастазах в легких. Техника нефрэктомии у детей несколько отличается от таковой у взрослых. Большая величина опухоли крайне затрудняет удаление ее через поперечный поясничный разрез при небольшом расстоянии между реберной дугой и ребром подвздошной кости у детей. Кроме того, при большой опухоли перевязать сосуды почечной ножки до выделения опухоли при люмботомии очень трудно. Поэтому нефрэктомия по поводу опухоли почки у детей производят чрезбрюшинным путем. Вскрывают переднюю стенку брюшины разрезом от очевидного отростка до лобка. После вскрытия брюшной полости и ревизии ее органов, отступя на 1 см латерально от слепой кишки, вскрывают задний листок париетальной брюшины. Кишку отделяют медиально и обнажают сосудистую ножку почки. После перевязки ее производят нефрэктомию.

Лучевое лечение. Лучевое лечение при опухоли Вильмса применяют в различных модификациях: 1) в послеоперационном периоде; 2) в предоперационном и послеоперационном периодах; 3) как самостоятельный метод лечения при невозможности радикального оперативного вмешательства. В последние годы лучевую терапию успешно сочетают с введением противоопухолевых антибиотиков (актиномицин, хризомаллин, бр-омицин), которые, помимо специфического действия, обладают потенцирующим влиянием на эффект облучения. Для лучевой терапии применяют рентгеновские излучения (200—300 КэВ), гамма-излучение ^{137}Cs (0,6 МэВ), гамма-излучение Co (1,2 МэВ), тормозное излучение (2—45 МэВ) и быстрые

электроны (до 30—40 МэВ). Учитывая большие объемы облучаемых тканей (первичный очаг в области регионарного метастазирования), следует отдать предпочтение применению источников высоких энергий. Обычно суммарной очаговой дозой, необходимой для получения стойкого терапевтического эффекта при опухоли Вильмса, считают 2000—4000 рад. Ежедневная очаговая доза составляет 150—200 рад. Число входных полей определяется используемой энергией излучения—чем выше энергия, тем меньше кожных полей: при тормозном излучении 1—2 поля, при гамма-излучении 3—4 поля, при рентгеновском излучении 5—6 полей. Поля излучения в основном располагаются на стороне поражения (спереди, сзади, сбоку опухоли); иногда дополнительно проводят облучение противоположного поля. В этих случаях необходимо учитывать опасность лучевого поражения здоровой почки.

Лекарственная терапия. При опухоли Вильмса находят весьма широко применение. Преимущество отдается полихимиотерапии — одновременно несколькими цитостатиками. Наибольшее распространение получила полихимиотерапия винкристином и циклофосфаном или этими препаратами в сочетании с оливомицином. При этом используются те же дозы, что и при раздельном применении препарата (табл. 4).

Таблица 4. Методика химиотерапии опухоли Вильмса

Препарат	Разовая доза на 1 кг массы тела	Интервал между введениями	Суммарная курсовая доза на 1 кг массы тела
Хризомалин	20 мкг	Ежедневно или через день	160 мкг
Актиномицин D	15 »	Так же	75 »
Брунеомицин	10 »	Через 2 дня	70 »
Оливомицин	6,3 »	Через день	2,7 »
Рубомицин С	1 »	Ежедневно	5 »
Циклофосфан	8 »	Через день	120 »
Винкристин	0,1 »	1 раз в неделю	0,5 »

Лучшие результаты дает комбинированная терапия. Если опухоль не прорастает капсулу почки и метастазы не обнаружены, показана нефрэктомия с последующим курсом профилактической химиотерапии. При малоподвижной опухоли без отдаленных метастазов производятся предоперационное облучение, а затем нефрэктомия, в послеоперационном периоде — облучение и курс профилактической химиотерапии. При легочных метастазах немедленно после нефрэктомии назначают химиотерапию с облучением легких. Операция на легком (лоб или пульмонэктомия) с последующей химиотерапией целесообразна при метастазах, выявленных в отдаленные сроки после нефрэктомии.

Прогноз

Прогноз зависит от типа опухоли (т. е. степени злокачественности) и сроков ее распознавания; отмечена также зависимость предсказания от возраста больного. Среди детей старшего возраста частота 5-летней выживаемости колеблется от 30 до 50%, а у детей в возрасте от 1 года она достигает 80—90%. Клинический опыт показывает, что у ребенка, прожившего после операции 2 года, прогноз может быть хорошим.

ОПУХОЛИ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА

Эпителиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника представляют собой особую группу новообразований, значительно отличающихся от опухолей паренхимы почки как по клиническому течению, так и по методам лечения. Опухоли лоханки встречаются гораздо реже, чем опухоли почечной паренхимы, составляя примерно 5—10% всех опухолей почки и верхних мочевых путей. Еще реже обнаруживаются первичные опухоли мочеточника. Заболевание наблюдается главным образом в возрасте 40—60 лет и значительно чаще у мужчин.

Этиология и патогенез

К этиологии эпителиальных новообразований почечной лоханки и мочеточника относится все то, что уже известно о причинах опухолей мочевого пузыря. Профессиональные опухоли лоханки (главным образом у рабочих анилинокрасочного производства) встречаются значительно реже, чем профессиональные опухоли мочевого пузыря. Несомненно, что независимо от вида содержащихся в моче канцерогенных агентов важную роль в генезе и профессиональных, и так называемых спонтанных опухолей лоханки играет застой мочи. Именно поэтому в лоханке, где срок пребывания мочи исчисляется секундами, опухоли возникают значительно реже, чем в мочевом пузыре, в котором моча находится часами, а в мочеточнике, который вообще не является резервуаром для мочи, первичные опухоли развиваются еще реже.

В Болгарии и Югославии, где опухоли лоханки и мочеточника встречаются очень часто ($\frac{3}{4}$ всех случаев опухоли почки), их возникновение связывают с «балканской нефропатией», эндемические очаги которой имеются в этих странах.

Особенностями патогенеза опухолей лоханки и мочеточника являются, во-первых, тенденция папиллярной опухоли из уротелия к озлокачествлению (папиллома неуклонно превращается в рак); во-вторых, склонность к распространению по мочевому тракту, причем только в одном направлении: сверху вниз, по ходу тока мочи и сократительной деятельности мочевых путей. Поэтому опухоль лоханки весьма склонна к рас-

пространению на мочеточник и мочевой пузырь (так называемое имплантационное метастазирование), причем обычно каждая новая вторичная опухоль мочевого тракта более злокачественна, чем первичная, исходная опухоль. Никогда эпителиальные опухоли мочевых путей не распространяются в обратном направлении: от мочевого пузыря к лоханке. Эта особенность имеет важное практическое значение при распознавании и оперативном лечении опухолей мочевого тракта.

Патологическая анатомия

Патологическая анатомия эпителиальных опухолей лоханки и мочеточника в целом не отличается от строения новообразований мочевого пузыря. Принято различать следующие основные группы опухолей: 1) папиллома; 2) папиллярный (сосочковый) рак; 3) плоскоклеточный рак. Последняя форма встречается реже других. Папиллома вначале имеет типичное строение (с длинными ветвистыми ворсинками, на тонкой ножке), но постепенно ее основание утолщается, ворсинки становятся короткими, начинается погружной рост эпителия — папиллома превращается в раковую опухоль. Имплантационное метастазирование новообразований лоханки в нижерасположенные отделы мочевых путей происходит путем распространения опухолевых клеток по лимфатическим сосудам подслизистого слоя. Отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости) практически не встречаются.

Симптоматика и клиническое течение

Как и при опухолях паренхимы почки, ведущими симптомами заболевания являются гематурия, боль и прощупываемая опухоль. Однако при опухолях лоханки и особенно мочеточника гематурия реже бывает безболевой. Причиной тупых болей в области почки является нарушение оттока мочи, вызванное опухолью. Приступообразная боль типа почечной колики чаще возникает после начала гематурии, вследствие окклюзии мочевого тракта кровяным сгустком. Увеличение почки, определяемое при пальпации, встречается редко, только в случае развития вторичного гидронефроза.

Диагностика

Лабораторные методы исследования выявляют изменения в моче: протеинурию, эритроцитурию, при вторичном пиелонефрите — лейкоцитурию и бактериурию. Важную роль в диагностике играет цистоскопия. В момент гематурии она позволяет установить источник кровотечения: выделение крови из устья мочеточника. При опухоли интрамурального его отдела можно увидеть выступающие из устья ворсинки опухоли. Расположе-

ие папиллярных опухолей в мочевом пузыре в окружности устья мочеточника всегда должно быть подозрительно на вторичный их характер, т. е. на наличие в мочеточнике или лоханке. Катетеризация мочеточника обнаруживает весьма характерный признак опухоли мочеточника; выделение крови из катетера и мимо него из устья мочеточника в момент преодоления препятствия в мочеточнике и выделение чистой мочи по катетеру после проведения его выше препятствия (симптом Цевассю).

Существенную помощь в диагностике, особенно непосредственно после инструментальных манипуляций, может оказать цитологическое исследование мочи. Обнаружение в моче отдельных атипических клеток указывает на эпителиальную опухоль лоханки или мочеточника.

Основную роль в установлении диагноза и топике поражения играет рентгенологическое исследование. На экскреторных урограммах отмечаются расширение лоханки или мочеточника выше опухоли и дефект наполнения, обусловленный ею. При нечеткой картине экскреторной урографии вследствие снижения функции почки приходится прибегать к ретроградной пиелографии, хотя травмирование опухоли катетером нежелательно. При опухоли лоханки ретроградная пиелография выявляет дефект наполнения с нечеткими контурами, вызванный вдающейся в просвет лоханки ворсинчатой опухолью, причем в области ее основания контрастное вещество не затекает. Весьма характерна картина опухоли мочеточника на ретроградной уретеропиелограмме: с обеих сторон от дефекта наполнения мочеточника, обусловленного опухолью, затекают языки контрастного вещества, напоминающая «жало змеи».

Дифференциальная диагностика

Опухоли лоханки наиболее часто приходится дифференцировать от рентгенонегативных камней лоханки, поскольку оба заболевания проявляются дефектом ее наполнения на ретроградных пиелограммах. Однако при камне просветление в середине лоханки имеет ровные контуры, со всех сторон окружено ободком тени контрастного вещества, тогда как при опухоли очертания дефекта наполнения чаще бывают неровными, фестончатыми, а в области основания опухоли контрастное вещество ее окружает. При сомнениях в диагнозе может быть выполнена пневмопиелография, четко выявляющая тень камня при его наличии в лоханке.

Лечение

Единственным радикальным методом лечения опухолей лоханки и мочеточника является хирургическое вмешательство. При опухоли лоханки оно должно заключаться в удалении

почки и мочеточника на всем протяжении (тотальная нефруретерэктомия) с резекцией мочевого пузыря в окружности устья мочеточника. Такая расширенная операция производится в связи с возможностью распространения опухоли к моменту вмешательства на нижележащие отделы мочевого тракта. Эта операция может быть выполнена из двух различных доступов: вначале — резекция мочевого пузыря и мочеточника подвздошным разрезом по Пирогову, затем — люмботомия и нефруретерэктомия.

При первичной опухоли тазового отдела мочеточника, когда полностью исключено опухолевое поражение вышележащих мочевых путей, оперативное лечение может быть органосохраняющим, поскольку обратного распространения опухолевого процесса не бывает. Производят резекцию пузыря в окружности устья. Центральный конец мочеточника в случае резекции небольшого его участка непосредственно соединяют с мочевым пузырем (прямой уретероцистоанастомоз), а при образовании более обширного дефекта мочеточника — путем выкраивания и формирования в трубку лоскута из мочевого пузыря (непрямой уретероцистоанастомоз по Боари) либо посредством протезирования части или всего мочеточника.

Глава 24

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ

Диабетический гломерулосклероз (ДГ) — важнейшее органное поражение при сахарном диабете. По имени описавших его авторов Р. Kimmelstil и С. Wilson (1936) оно носит название синдрома Киммельстила—Вильсона. Существует ряд других названий. Нередко не только клинически, но и морфологически преобладающее поражение почек при диабете трудно верифицировать — возможны сочетания ДГ, атеросклеротического нефроангиосклероза, пиелонефрита, некротического папиллита. В связи с этим используется термин «диабетическая нефропатия», объединяющий различные варианты поражения почек при диабете. Однако именно ДГ (хотя термин и не совсем точен) характерен для диабета.

Частота клинических проявлений ДГ варьирует в широких пределах — от 6 до 50%, по данным разных авторов [Москович Э. Г., 1972; Ефимов А. С. 1973; Аструг А., 1976 и др.]. Значительны колебания ДГ и по результатам вскрытий от 19,5 до 50,9% [Вихерт А. М., Соколова Р. И., 1972; Аструг А., 1976], чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соответственно 30 и 19,5%). В значительно большей степени частота ДГ зависит от продолжительности диабета: у 24% больных при длительности диабета до 2½ лет и у 38,7% — при большей его продолжительности. У молодых больных ди-

бетом ДГ встречается реже (8,2%), чем у лиц старше 70 лет (48,3%), что зависит отчасти от «инкубационного» периода — проявление ДГ чаще регистрируется через 11—12 лет от начала диабета. Вместе с тем многие авторы указывают на возможность развития ДГ на фоне латентного диабета и предиабета [Чарный А. М. и др., 1975; Зефирова Г. С., 1977], что имеет большое принципиальное значение. Смертность от патологии почек при диабете увеличилась за последние 40 лет, по данным С. Tisher и R. McCooy (1976), с 3—5 до 9—10%.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ДГ остается неясным. Во всяком случае, ДГ редко бывает изолированным, а сочетается с микроангиопатиями иных локализаций, прежде всего легкообнаруживаемой ретинопатией [Goldstein, Massry S., 1978, и др.], регистрируемой в 70—90% случаев. Таким образом, несомненно значение общих механизмов, вызывающих сосудистые повреждения там, где сосуды имеют БМ. Казалось бы, наиболее обоснованно связать развитие ДГ (и микроангиопатий) с обменными нарушениями, свойственными диабету. На эту тему действительно имеются сообщения о связи частоты развития микроангиопатий и степени компенсации диабета [Генес С. Г., 1973; Мазовецкий А. Г. и др., 1976; Pirant J. et al., 1975].

Представляют интерес экспериментальные работы G. Lee и соавт. (1974), в которых было показано, что гистологические изменения, свойственные диабету обнаруживаются в почках здоровых крыс, пересаженных крысам с диабетом. Наоборот, изменения в почках крыс-доноров, страдавших диабетом, пересаженных интактным реципиентам, подвергались обратному развитию. Однако результаты этих экспериментов могут обсуждаться с позиций не только метаболической, но и иммунологической концепции.

По гипотезе, предложенной R. Spiro (1963—1976), одним из возможных механизмов развития микроангиопатий является повышенное образование и отложение в БМ капилляров гликопротеидов. Усиление их образования при диабете с «шунтированием» глюкозы из инсулинозависимого пути в инсулинонезависимый, что приводит к избыточному образованию углеводных компонентов гликопротеидов. На повышенное содержание гликопротеидов у больных диабетом с микроангиопатиями указывает А. Ц. Анасашвили (1968).

Некоторое значение придается колебаниям уровня сахара крови в течение суток под влиянием терапевтических и иных вмешательств, что может вести к резким колебаниям уровня катехоламинов и артериального давления, усугубляющих сосудистые повреждения. Степень сосудистой проницаемости зависит от состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови. В этом плане заслуживают внимания работы

Н. А. Ивановой (1971), Г. С. Зефировой (1977), в которых указывается на протективную роль гепарина при диабетических ангиопатиях.

Роль гормонов надпочечников в происхождении микроангиопатий также обсуждается. Имеются данные об увеличении содержания кортикостерона и кортизола в крови больных диабетической ангиопатией [Безверхая Т. П., 1974], уменьшения индекса кортизол/кортикостерон [Зефирова Г. С. и др., 1977, 1978]. Возможно, КС способствуют проникновению пептидных молекул в сосудистую стенку микроциркуляторного русла, что ведет к деполимеризации гликопротеидов сосудистой стенки.

У больных с диабетическими микроангиопатиями повышен уровень соматотропного гормона (СТГ) и при предиабете [Johanson K. et al., 1974]. Не исключено, что повышение уровня СТГ через угнетение активности фосфофруктокиназы может вести к накоплению сорбитола в клетках, в частности почечных клубочках, клеточному отеку и структурным повреждениям. СТГ, вероятно, усиливает синтез гликопротеидов, о роли которых уже упоминалось, и стимулирует активность оксипролина с увеличением ломкости капилляров, уменьшающейся после гипофизэктомии [Christensen N., 1968]. В этом аспекте перспективны исследования СТГ-ингибирующего гормона—сомастатина, тормозящего выделение СТГ, глюкагона и некоторых других гормонов.

Не исключена роль в возникновении диабетических микроангиопатий тканевой гипоксии, связанной с увеличением в крови больных диабетом гликолизированного гемоглобина — малой фракции НbA_{1c} [Koenig R., 1975, и др.] и торможением связывания кислорода с гемоглобином A_{1c}. Г. С. Зефирова (1977) представляет схему развития микроангиопатий следующим образом: при инсулиновой недостаточности создаются условия для превращения глюкозы в сорбит с увеличением обусловленного этим повышением внутриклеточного осмотического давления и развитием тканевой гипоксии, усугубляющейся вследствие преобладания анаэробного гликолиза и накопления лактата. Тканевая гипоксия вызывает ответную реакцию компенсации в виде увеличения тканевого кровотока, постепенным срывом компенсаторных механизмов и включением упомянутых процессов.

Несомненное значение в развитии диабета и микроангиопатий имеет наследственная предрасположенность. Это аргументируется не только хорошо известной из клинических наблюдений семейной предрасположенностью к диабету, но и обнаружением микроангиопатий у родственников больных диабетом без других клинических признаков заболевания, с нормальными показателями углеводного обмена [Siperstein M. et al., 1968; Camerini-Davalos R. et al., 1979].

В последние годы выявлена большая частота диабета у лиц с определенными локусами HLA. Так, G. Rodey и соавт.

(1979) наблюдали существенное повышение частоты HLADR w3 и HLADR w4 соответственно у 72,5% больных против 29,9% в контроле и в 72,5% против 25,4% в контроле у больных диабетом, развившимся в детстве. Близкие данные получены Н. Маега и соавт. (1980), показавшими существенное увеличение частоты HLADRw3 у больных с ювенильным диабетом по сравнению со здоровыми лицами. Л. Д. Серова и соавт. (1980) обнаружили достоверное увеличение антигенов B8, B15, B35, A10 системы HLA у больных диабетом ювенильного типа и B8 — взрослого типа у лиц с нормальной массой тела; при сочетании с ожирением наблюдалось увеличение частоты антигена A10. «Генетический» диабет опосредуется, вероятно, через различные механизмы — нарушение аминокислотной последовательности молекул инсулина, дефекты развития островкового аппарата поджелудочной железы и др. Несомненно, что генетическая предрасположенность — один из важнейших факторов риска развития диабета и микроангиопатий, выявляемых внешними факторами: неадекватным питанием, инфекциями, особенно вирусными, и др.

Однако метаболическая концепция диабета и микроангиопатий не дает убедительных объяснений их возникновению в фазе предиабета, когда метаболические нарушения не выявляются [Camerini-Davalos R. et al., 1979]. Вместе с тем выраженность диабета далеко не всегда коррелирует с тяжестью ДГ [Каминский Л. А., Яковлев А. А., 1978].

В последние годы интенсивно разрабатывается иммунологическая концепция микроангиопатий и, в частности, ДГ, тесно связанная с изучением наследственной предрасположенности к диабету и ДГ. Этим вопросам посвящены обширные обзоры [Hand-Werger B. et al., 1980; Di Mario N. et al., 1980]. Иммунологическими исследованиями продемонстрированы линейные гранулярные отложения IgG реже IgM и IgA компонентов комплемента и других плазменных компонентов в гломерулах, вдоль БМ канальцев и боуеновой капсулы.

Таким образом, имеются некоторые основания для гипотезы возможной роли иммунных комплексов в развитии микроангиопатий. W. Irvine и соавт. (1978) показали, что у больных диабетической ретинопатией частота выявления и уровень циркулирующих иммунных комплексов выше, чем в контроле и у лиц с неосложненным диабетом. Отмечена корреляция между наличием иммунных комплексов и частотой тяжелой микроангиопатии [Di Mario U. et al., 1980]. Тот факт, что развитие ДГ и микроангиопатий регистрируется у больных, не получавших инсулина, вероятно, исключает патогенетическую значимость инсулин-антиинсулиновых иммунных комплексов. Представляется, что у больных диабетом ювенильного типа выявляются в более высоких титрах аутоантитела к тиреоглобулину, микросомному антигену и слизистой оболочке желудка. В группе родственников этих больных существенно повышенные

титры аутоантител были выявлены у лиц, имеющих антигены HLA B8, B15 [Karmazsin L. et al., 1979].

У больных диабетом в большем проценте, чем у взрослых лиц, выявляются аутоантитела к микросомам почки [De Lespresse G. et al., 1980].

Как при экспериментальном диабете, так и в клинике выявляется подавление иммунологических защитных механизмов, в частности клеточного иммунитета [Saiki O. et al., 1980; Dutl A. et al., 1980], что может способствовать присоединению к ДГ инфекции мочевых путей — осложнение, хорошо известное и ранее.

У молодых крыс с экспериментальным диабетом отмечены иммунодефициты. При сохранении способности к синтезу антител у них резко ослабевают реакции клеточного иммунитета, в частности отторжения аллотрансплантата кожи, уменьшение числа клеток в тимусзависимых областях. Активность иммунной системы восстанавливается при адекватных инъекциях инсулина [цит. по Фабрис Н., 1980]. Эти данные могут иметь существенное клиническое значение (трансплантация органов и др.).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Патологическая анатомия ДГ полиморфна. Она особенно подробно изучена после введения в клиническую практику пункционной биопсии почек. Выделены три основные формы поражения — узелковая, диффузная и экссудативная. Некоторые авторы вместо экссудативной выделяют смешанную форму.

Узелковая форма характеризуется наличием в клубочках эозинофильных образований (узелков) округлой или овальной формы, содержащих вакуоли. Они могут занимать часть или весь клубочек, по периферии которого в последнем случае сохраняются сдавленные капиллярные петли. Одновременно наблюдаются расширения и аневризмы капилляров клубочков, утолщение их БМ. При гистохимическом исследовании они вначале окрашиваются как фибрин, а затем как коллаген. Узелки содержат большое количество высокомолекулярных мукополисахаридов, жировых субстанций, в основном ненасыщенных жирных кислот и холестеринэстеров. При электронно-микроскопическом исследовании видно, что формирование узелков происходит в мезангии в виде скопления в нем глыбок и трабекул, сходных с веществом БМ.

Диффузная форма выражается в однородном расширении и уплотнении мезангия с вовлечением в процесс БМ капилляров, которые резко утолщены. Образующиеся в мезангии мембраноподобные структуры не сливаются в сплошные массы и образования узелков не происходит. БМ капиллярных петель клубочков утолщены, структура их исчезает.

Смешанная форма характеризуется сочетанием типичных узелков с диффузным уплотнением мезангия и утолщением БМ капилляров клубочков. По данным электронно-микроскопических исследований, утолщение БМ капилляров клубочков возникает рано, нередко до каких-либо клинических проявлений поражения почек и имеется, видимо, при всех формах ДГ и у части лиц в семьях, где имеется предрасположенность к заболеванию диабетом.

Экссудативная форма встречается реже, чем предыдущие, и характеризуется прежде всего так называемыми фибринозными шапочками, которые представляют собой отложения ШИК-положительного материала между эндотелием и БМ капилляров.

При иммуногистохимическом исследовании в этих образованиях обнаруживается значительное количество комплемент-связывающих иммуноглобулинов, что дает основание некоторым авторам считать их иммунными комплексами. «Фибринозные шапочки» не являются специфическими для ДГ, но вместе с тем обнаруживаются при тяжелых и быстро прогрессирующих его формах. С ними часто сочетаются так называемые капсульные капли, располагающиеся на внутренней стороне боуменовы капсулы. Гораздо менее специфичны канальцевые поражения, характеризующиеся гликогеновой инфильтрацией с локализацией процесса в кортико-медуллярной зоне, вначале в терминальном сегменте проксимально извитых канальцев, а затем с распространением на тонкий отдел петли Генле. Щеточная кайма эпителия разрыхлена, в цитоплазме обнаруживаются белковые гранулы. В далеко зашедших стадиях ДГ наблюдаются выраженная атрофия канальцев, расширение их просветов с наличием цилиндров. БМ разволокнены и утолщены. В мелких кровеносных сосудах почек и других органов отмечаются плазматическое пропитывание, пролиферация эндотелия, утолщение БМ с постепенным нарастанием общих изменений вплоть до гиалинизации артерий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДГ обычно начинается умеренно выраженной протеинурией (1 г/сут и менее), скудным мочевым осадком. Вместе с тем уже в ранних стадиях заболевания частота бактериурии без других признаков пиелонефрита регистрируется у 50—65% больных. Артериальное давление вначале может оставаться нормальным или имеет тенденцию к повышению. Развернутая клиническая картина ДГ характеризуется постепенным нарастанием протеинурии, регистрируемой у 100% больных, артериальной гипертонией, по данным разных авторов, в 60—90% случаев. Следует подчеркнуть частоту гипертонии у больных диабетом, регистрируемой в 2—3 раза чаще, чем у лиц без

нарушения углеводного обмена (собственно гипертоническая болезнь, пиелонефрит, вазоренальная гипертония).

Возникновение диабетической ретинопатии не связано с развитием гипертонии.

Развернутый НС встречается редко (6,3—30,6%) и является тяжелым прогностическим признаком. Гипо- и диспротеинемия при НС не имеет характерных особенностей. Нередко преобладает IV тип гиперлипопротеинемии.

А. Ц. Анасашвили и соавт. (1979) установлено, что у больных с микроангиопатиями повышено содержание углеводно-белковых комплексов по сравнению с группой больных диабетом без микроангиопатий.

Срок от первых клинико-лабораторных проявлений ДГ до возникновения почечной недостаточности составляет, как правило, 6—12 лет. Несомненно, при развитии сопутствующих заболеваний (пиелонефрит, поражение сердечно-сосудистой системы и др.) эти сроки могут существенно сокращаться. В молодом возрасте ДГ протекает обычно более злокачественно с преобладанием НС.

В стадии почечной недостаточности может снижаться или исчезать не только гликозурия, но и гипергликемия; потребность в сахароснижающих препаратах соответственно уменьшается. Этот феномен (так называемый феномен Zubrod) имеет различные объяснения. Вероятно, понижается активность почечной инсулиназы, уменьшается выработка антиинсулиновых антител в результате снижения иммунологических процессов, свойственных ХПН. Не исключены и другие механизмы.

Существуют многочисленные классификации ДГ. Среди них одна из наиболее простых — клинико-анатомическая классификация М. Derot (1972), включающая начальную (характеризующуюся изменениями в мезангиуме), клинически выраженную с гипертоническим и нефротическим вариантами, финальную, склеротическую формы с ХПН.

ДИАГНОСТИКА

Распознавание ДГ, особенно при невозможности выполнить пункционную биопсию почек, может представлять определенные трудности. Весьма важно обнаружение других характерных ангиопатий и прежде всего диабетической ретинопатии. Ретинопатия характеризуется микроаневризмами с точечными кровоизлияниями, очагами экссудата желто-белого цвета, которые сливаются, образуя картину «дубовых листьев». При наиболее тяжелых формах возникает пролиферативная ретинопатия с образованием новых сосудов.

Немаловажное диагностическое значение могут иметь исследования биоптатов кожи и мышц, обнаруживающие явления микроангиопатии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ДГ является трудной и пока еще почти нерешенной задачей. Несмотря на разные мнения о роли метаболических нарушений в возникновении ДГ, все авторы признают необходимость тщательной их коррекции в профилактике и лечении этого заболевания. Четкие данные о преимуществе тех или иных корригирующих препаратов (инсулин, бигуаниды и др.) в профилактике ДГ отсутствуют. Некоторое значение имеют анаболические стероиды (неробол и др.), применяемые в течение длительного времени повторными курсами. Предпочтение отдается ретаболилу, вводимому по 50 мг 1 раз в 15—20 дней внутримышечно (всего 5—6 инъекций) с перерывами для всех препаратов в 1½—2 мес.

За последние годы накоплен опыт применения ангиопротекторов — ангицина и др. Эффект этих препаратов связан, вероятно, с их антибрадикининовой, антиагрегантной, гипохолестеринемической активностью. Имеются сообщения о благоприятном действии гепарина, особенно при НС, ингибитора соматотропина — соматостатина, оказывающего влияние не только на гормон роста, но и на секрецию глюкагона. Рентгеновское облучение гипоталамо—гипофизарной области производится в дозе 2000—4000 Р [Мазовский А. Г. и др., 1976; Ефимов А. С. и др., 1979].

Значительное место в лечении больных ДГ занимает симптоматическая терапия — гипотензивные, мочегонные, предпочтительно нетиазидовые препараты и другие симптоматические средства.

При развитии ХПН, некорригируемой диетой и симптоматическими средствами, прибегают к переводу больных на программный гемодиализ. Одногодичная выживаемость составила 72% [Schupak, 1973].

Имеются сообщения о достаточно хороших результатах трансплантации почек [Najarian et al., 1973], хотя и гемодиализ и трансплатация почек при ХПН на почве ДГ в целом имеют худший прогноз, чем при основных других причинах ее развития.

ПРОФИЛАКТИКА

Предупреждение ДГ состоит в коррекции диабета, нарушении в системе липидного обмена, микроциркуляции и гемокоагуляции. Необходима тщательная профилактика инфекции мочевых путей.

В целом прогноз при ДГ остается неблагоприятным.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Система советского здравоохранения определяется особенностями социалистического строя, которые позволяют сочетать лечебные и предупредительные меры, направляя их на укрепление здоровья населения. Синтезом предупредительной и лечебной медицины является метод, лежащий в основе профилактического направления нашего здравоохранения. Если профилактика определяет всю направленность советского здравоохранения, то диспансеризация является одним из наиболее действенных методов реализации этого принципа на практике.

Метод диспансерного наблюдения характеризуется единством трех задач: 1) проведение мероприятий по первичной профилактике заболеваний; 2) выявление ранних форм функциональных и органических нарушений в системах и органах; 3) лечение, проведение мероприятий по вторичной профилактике заболеваний и реабилитации больных. Диспансеризация приобретает все большее значение в связи с быстрым развитием в нашей стране специализированной, в том числе нефрологической, медицинской службы. Ей принадлежит важная роль в изучении распространенности болезней почек, в налаживании учета и выявления нефрологических больных, повышении качества их лечения, проведении профилактического и противоревматического лечения. Большая актуальность и медико-социальная значимость болезней почек обусловлена их частотой (5—6% общей заболеваемости), поражением лиц преимущественно молодого, наиболее активного, возраста (более 60% нефрологических больных моложе 40 лет).

По наблюдениям разных авторов, распространенность патологии почек приближается к 190—200 на 10 000 населения, обращаемость населения за медицинской помощью составляет 108—157 на 10 000. Около 20% приходится на диффузный ГН и пиелонефрит. По данным В. П. Боеико, нефрологические больные составляют в участковых больницах 1,5—2%, а в районных 6—7% всех госпитализированных в терапевтические отделения. Летальность среди них колеблется от 1,8 до 18% при общей летальности в терапевтических отделениях 0,4—0,6%. Тщательное обследование рабочих и служащих крупного промышленного предприятия Ленинграда [Ставская В. В. и др., 1976] позволили установить, что нефрологические больные, подлежащие диспансерному наблюдению, составляли 0,5—1,5% всех работающих. Неблагоприятный прогноз в этой группе больных, обусловленный частой инвалидизацией и смертью в трудоспособном возрасте, выдвигает патологию почек на одно из ведущих мест медико-социальных проблем советского здравоохранения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Гломерулонефриты. Е. М. Тареев	5
Глава 2. Клиническая морфология гломерулонефрита. В. В. Серов, В. А. Варшавский, Л. А. Куприянова	99
Глава 3. Поражение почек при системной красной волчанке. И. Е. Тареева	133
Глава 4. Поражение почек при узелковом периартериите. Е. Н. Семенкова	161
Глава 5. Синдром Гудпасчера. Н. А. Мухин	174
Глава 6. Поражение почек при системной склеродермии. Н. Г. Гусева, И. Е. Тареева	177
Глава 7. Поражение почек при геморрагическом васкулите. И. Е. Тареева	184
Глава 8. Поражение почек при ревматоидном артрите. Е. М. Тареев, И. А. Борисов	189
Глава 9. Поражение почек при ревматизме. А. В. Сумароков, С. О. Андросова	200
Глава 10. Поражение почек при затяжном септическом эндокардите. А. В. Сумароков, С. О. Андросова	205
Глава 11. Поражение почек при тромботических микроангиопатиях (гемолитически-уремические синдромы). И. Е. Тареева	213
Глава 12. Поражение почек при заболеваниях печени. И. Е. Тареева, А. Ю. Николаев	218
Глава 13. Поздний токсикоз беременных. Л. В. Ванина, А. Ю. Николаев	234
Глава 14. Поражение почек при лекарственной болезни. Е. Я. Северова	242
Глава 15. Интерстициальный нефрит. С. О. Андросова	259
Глава 16. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. С. О. Андросова	262
Глава 17. Радиационный нефрит. С. О. Андросова	266
Глава 18. Эндемическая нефропатия. С. О. Андросова	269
Глава 19. Анальгетическая нефропатия. С. О. Андросова	271
Глава 20. Пиелонефрит. Ю. А. Пытель	274
Глава 21. Нефролитиаз. Ю. А. Пытель	305
Глава 22. Подагрическая почка. Н. А. Мухин, И. М. Балкаров	322
Глава 23. Опухоли почки. Н. А. Лопаткин, Б. М. Крендель	328
Глава 24. Диабетический гломерулосклероз. В. В. Сура, <u>А. Ц. Ана- сашвили</u>	355
Глава 25. Диспансеризация нефрологических больных. С. О. Андросова	363
Глава 26. Реабилитация больных с различными формами гломерулонефрита. В. А. Чегаев	372
Глава 27. Санаторно-курортный отбор и лечение лиц с заболеваниями почек. В. А. Чегаев	379
Литература	385