

ОСНОВНЫЕ СООБЩЕНИЯ

© С.И.Рябов, 2000

С.И.Рябов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Санкт-Петербург

S.I.Ryabov

CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Лечение хронической почечной недостаточности, как исхода длительно текущего заболевания, должно начинаться задолго до терминальной стадии.

Первоначально рекомендуется еще в доазотемической стадии при уровне клубочковой фильтрации 40 мл/мин сократить прием белка до 40–60 г/сут. Такое умеренное снижение белка не приводит к истощению больного и в то же время разгружает больную почку. При более существенном снижении клубочковой фильтрации — порядка 20–30 мл/мин — рекомендуется более существенное ограничение белка — до 30–40 г/сут при условии сохранения общей калорийности пищи.

И только при снижении клубочковой фильтрации до 10–20 мл/мин и повышении уровня креатинина сыворотки до 0,5–0,6 ммоль/л рекомендуется жесткая малобелковая диета, когда содержание белка сокращается до 20–25 г/сут, при этом общую калорийность поддерживают главным образом за счет углеводов, тогда как незаменимые аминокислоты восполняют за счет специальных добавок. В настоящее время на российском рынке имеется препарат фирмы Fresenius — кетостерил, который содержит весь набор необходимых аминокислот. Однако, в связи с дороговизной этого препарата, у нас в стране до настоящего времени рекомендуют больному съедать одно яйцо в день. В последние годы у нас в клинике успешно прошли испытания и активно применяются соевые добавки в виде изолята сои под фирменным названием — Supro 760, который представляет внешне муку (очищенной сои), содержащий в 100 г продукта 90 г белка и весь набор аминокислот. Препарат может использоваться в виде добавок к каше и молочным продуктам. Больным с почечной недостаточностью рекомендуется заменять половину необходимого суточного белка соевыми добавками.

Одновременно уже на ранних стадиях болезни рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Препараты этого ряда снижают внутриклубочковое давление и тем самым замедляют прогрессирование почечной недостаточности.

При снижении клубочковой фильтрации до 30 мл/мин одновременно могут использоваться сорбенты. Среди последних наиболее хорошо себя зарекомендовали препараты СКН (разных модификаций), которые хорошо сорбируют креатинин (молекулярная масса 113), что позволяет снять симптомы интоксикации (в частности, тошноту и рвоту).

Все это позволяет считать, что малобелковая диета, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сорбенты несколько замедляют прогрессирование хронической почечной недостаточности и создают лучшие предпосылки для начала активной терапии.

Гемодиализ необходимо начинать планомерно при уровне клубочковой фильтрации порядка 10 мл/мин и креатинина сыворотки 1,0 ммоль/л. Поэтому уже при креатинине сыворотки 0,8 больному необходимо накладывать фистулу на предплечье, продолжая при этом начатое ранее консервативное лечение, которое разбиралось выше. Желательно

уже в этот период провести вакцинацию против гепатита В. Прививка на диализе проводится двойной дозой вакцин до начала лечения, через 1 и 6 мес после начала гемодиализа. Если есть возможность, то уже в этот период для работы с больным привлекается психолог.

В настоящее время используются два вида диализа — ацетатный и бикарбонатный. Последний использовать предпочтительнее, что связано с лучшей переносимостью его больными и меньшим количеством осложнений.

Однако при проведении этого вида диализа должна обязательно использоваться «особо чистая» вода (реверсивный осмос) и необходимо помнить о более вероятном бактериальном загрязнении аппаратов. При этом (в случае использования бикарбонатного диализа) аппараты должны подвергаться тщательной химической и термической обработке.

Считается необходимым 1 раз в 4 мес определять содержание алюминия в сыворотке крови больных. В додиализный период уровень его обычно ниже 2 мкг/л. В то же время алюминиевая остеопатия развивается при колебании алюминия в сыворотке крови в пределах 30–60 мкг/л. Однако не всегда его содержание в сыворотке отражает возможность алюминиевой интоксикации, так как он может задерживаться в костях и внутренних органах. При положительном тесте через 48 ч после введения десферала уровень алюминия в крови превышает 150 мкг/л. В этом случае десферал вводят с лечебной целью в течение 3–6 мес 1 раз в неделю. После этого повышается чувствительность к витамину D₃ и уменьшается костная симптоматика. Для ускорения удаления из организма десферал-алюминиевого комплекса рекомендуется использовать диализаторы с полисульфоновой мембраной.

Сразу после начала диализа больного переводят на диету с повышенным содержанием белка. При этом необходимо ограничить фосфаты. Содержание белка в диете пациента назначается из расчета 1,2 г/(кг · сут) с общей калорийностью 35 ккал/(кг · сут). С этой целью назначают прием мяса 2–3 раза в день (желательно исключить рыбные блюда и молочные продукты). Ограничивают также прием картофеля (его вываривают дважды, воду после первого кипячения сливают) и фруктов, так как у больных часто развивается гиперкалиемия. Для улучшения питания у нас в клинике последние годы активно используются пищевые добавки в виде Supro 760. Однако ее также надо употреблять дозированно — около 15 г/сут. В последние годы указывается на преимущество растительного белка, так как при этом не происходит развитие ацидоза и потребляется меньше фосфатов [Kontessis P. et al., 1990].

Осложнения на диализе наблюдаются практически у всех больных. В частности, у всех пациентов с хронической почечной недостаточностью имеется артериальная гипертония. При этом механизм ее развития может быть объем-зависимой (т. е. связан в основном гипергидратацией) и ренин-зависимой. Соотношение этих видов гипертонии, в среднем, равняется 9:1, т. е. в 9 случаях из 10 гипертония должна хорошо корректироваться на гемодиализе.

У ряда больных во время гемодиализа (обычно к его окончанию) развивается гипотония, требующая введения солевых растворов, что, понятно, крайне нежелательно. Поэтому у этих лиц диализ необходимо вести более «мягко», уменьшив ультрафильтрацию, но удлив время гемодиализа. У ряда больных реакция такого типа связана с плохой биосовместимостью с мембраной диализатора.

Изредка во время диализа развивается перикардит, что всегда указывает на неадекватный гемодиализ. Анемия присутствует разной степени выраженности у всех больных. Механизм ее сложен и связан прежде всего с метаболическими нарушениями [Рябов С.И., Шостка Г.Д., 1982]. При этом выявляется нарушение утилизации железа, изменение синтеза нуклеиновых кислот, порфиринов и снижение синтеза глобина [Ryabov S., Kozlov V., 1982].

Поэтому нами была разработана схема использования андрогенов, витаминов группы В и железа [Рябов С.И., Шостка Г.Д., 1982]. В настоящее время наибольшее распространение при лечении анемии на диализе получил эритропоэтин, который вводится подкожно в дозе 0,5–2 тыс. МЕ (рекормон, фирма Берингер Манхейм; Эпомакс, фирма Лек; эритроestim, Россия). Однако эти дозы эритропоэтина оказываются эффективными и не вызывают осложнений (гипертонии) только при адекватном диализе и при одновременном назначении препаратов железа. Наилучшим из существующих на российский рынок в настоящее время является препарат Эпомакс.

Через 5–10 лет лечения развиваются костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом. Это подтверждается биохимически низким содержанием ионизированного кальция и высоким фосфором в сыворотке крови. Этому способствует низкий уровень витамина D₃. Дефицит же последнего способствует активации функции паращитовидных желез. Прогрессированию гиперпаратиреоза способствует снижение чувствительности паращитовидных желез даже к нормальным концентрациям кальция в крови. Поэтому надо помнить, что процесс развития гиперпаратиреоза запускается еще задолго до снижения кальция в крови.

Перечисленные изменения — избыточная концентрация ПТГ, снижение чувствительности клеток к гормону, низкий уровень витамина D₃ и кальция, а также высокий уровень фосфатов способствуют развитию костных изменений. Ренальная остеодистрофия выявляется у 80–90% больных уже через 2–4 года от начала лечения гемодиализом. Способствует этому процессу накопления алюминия (при плохой очистке воды), а также наличие постоянного ацидоза.

Для уменьшения этого осложнения в последние годы все большее распространение получил так называемый низкокальциевый диализ [Massry S., 1993]. Суть его сводится к следующему:

- 1) для проведения гемодиализа используют растворы, содержащие 1,25–1,5 ммоль/л кальция (а не 1,75 ммоль/л);
- 2) одновременно больному назначают прием кальция регос в виде карбоната по 8–10 г/сут (или ацетата кальция);
- 3) обязательно следить, чтобы больной не принимал никакие препараты, содержащие алюминий;
- 4) назначается витамин D₃;
- 5) следить за показателями КОС крови и в случае необходимости проводить коррекцию.

При этом виде диализа необходимо проводить следующие контрольные исследования:

- 1) 1 раз в месяц контролировать содержание ионизированного кальция сыворотки крови (скорректировав его на уровень альбумина);
- 2) ежемесячно проводить определение фосфатов сыворотки крови (не выше 2 ммоль/л);
- 3) щелочная фосфатаза должна определяться 3 раза в месяц;
- 4) паратгормон должен определяться 1 раз в 3 мес;
- 5) снимки кистей рук 1 раз в год.

Если проводимая терапия не дает желаемых результатов, рекомендуется прибегать к паратиреоидэктомии.

Показания к паратиреоидэктомии:

- 1) постоянно высокий уровень ПТГ — в 5–10 раз выше нормы (рекомендуется проводить определение иммуноферментным методом);
- 2) наличие четких изменений со стороны костных изменений;
- 3) наличие остеопороза.

Проведение операции обычно не вызывает у хирургов сложностей, так как дольки паращитовидных желез резко увеличены и легко различимы. Рекомендуется удалить 1–2 дольки. После операции самочувствие больных обычно быстро улучшается, а костные изменения не прогрессируют. Однако после введения низкокальциевого диализа

потребность в этой операции, со слов S.Massry, практически исчезла.

Среди других осложнений часто указывают на полинейропатию, которая проявляется болями в конечностях и их подергиванием. Больные не могут из-за болей подниматься по лестнице. Выявляется специфическая неврологическая симптоматика. Однако это осложнение целиком связано с неадекватным диализом. Поэтому при хорошем очищении оно не встречается. При появлении первых признаков этого осложнения необходимо увеличить время диализа и заменить диализаторы.

Гепатит встречается практически во всех диализных отделениях. При этом, кроме гепатита В, выявляется еще до 6 его разновидностей. В настоящее время все чаще выявляется гепатит С. Другие виды вирусов у нас в стране диагностируются редко. Для профилактики гепатита В во всем мире уже давно прибегают к вакцинации.

При этом показано, что вакцинацию необходимо первый раз проводить за месяц до начала диализа, а затем повторять каждые 6 мес. Также нужно вакцинировать весь медицинский персонал.

В случае развития гепатита С необходимо прибегать к лечению путем введения интерферона (реоферон). Однако главным в борьбе с гепатитом является соблюдение мер профилактики и по возможности выделение больных в отдельные палаты с использованием для их лечения отдельных почеч.

Судя по литературным данным, в последние годы участилось выявление амилоидоза при лечении гемодиализом. При этом он имеет специфические клинические проявления и характеризуется наличием синдрома запястного канала, появлением деструктивной артропатии и остеопатиями. Для его диагностики прибегают к определению β₂-микроглобулина в сыворотке крови. В результате через 2–4 года это осложнение можно выявить у всех больных.

Кроме перечисленных осложнений, необходимо упомянуть о сосудистых осложнениях, связанных с прогрессированием атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульты и т.д.), которые являются причиной смерти практически 50% пациентов.

Следовательно, современным методом является бикарбонатный, низкоточный, низкокальциевый гемодиализ при условии полноценного питания больного, при использовании биосовместимых диализаторов и при соблюдении питьевого режима (междиализная прибавка массы тела до 2 кг). К неблагоприятным факторам диализа относится некорректируемая гипертония, тем более что 50% больных на гемодиализе погибают от сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в настоящее время широко используют перитонеальный диализ.

© И.А.Ракитянская, 2000

И.А.Ракитянская

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Санкт-Петербург

I.A.Rakityanskaya

ACUTE GLOMERULONEPHRITIS

Впервые данные об остром гломерулонефрите (ОГН) были опубликованы в работах Р. Bayer в 1840 г. и далее развиты в трудах F. Volhard и Th. Fahr (1923).

Для ОГН характерно иммуновоспалительное поражение почек, преимущественно клубочков, которое развивается после перенесенной инфекции спустя некоторый латентный период времени. Входными воротами инфекции у 3/4 больных с ОГН служат миндалины и лимфатическое кольцо зева. Ведущее значение в развитии ОГН отводится

нефритогенным штаммам — гемолитического стрептококка группы А. Чаще выявляются 1-, 2-, 4-, 12-, 18-, 35-, 49-, 55-, 57-, 60-е типы М-протеиновой фракции [Rodríguez-Iturbe В., 1998]. Штамм 12 выявляется у 60–80% больных. Наиболее достоверно о стрептококковой природе ОГН свидетельствует повышение титров антител (АТ) к различным токсическим субстанциям стрептококков: стрептолизину-О, стрептококковой гиалуронидазе, анти-ДНКазе В, нейраминидазе, увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержащих стрептококковые антигены (АГ) [Руденко А.В., Никонова Н.А., 1989; Нанчакеева М.Л. и др., 1992].

Показано, что при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПСН) на базальной мембране клубочков образуются отложения иммунных комплексов, в состав которых входит стрептококк. Депозиты определяются субэндотелиально в первые дни болезни и очень быстро покрываются новым иммунным комплексом, что приводит к дальнейшему повреждению базальной мембраны [Cronin W. et al., 1989].

Однако выявлено, что некоторые серотипы *Streptococcus Haemolyticus* А не продуцируют стрептолизин [Dillon H.C., 1970]. Только 1% группоспецифического А-полисахарида — компонента клеточной стенки *Streptococcus Haemolyticus* А — может вступать в контакт с иммунокомпетентными клетками в организме. Это необходимо учитывать при определении содержания антител к этим субстанциям, именно поэтому только обнаружение антигенов *Streptococcus Haemolyticus* А в почечной ткани (клубочках) является прямым доказательством этиологической значимости стрептококковой инфекции [Наумова В.И. и др., 1992].

ОГН является заболеванием, характерным для молодого и детского возраста [Mitic I. et al., 1996], в пожилом и старческом возрасте встречается гораздо реже, при этом прогноз заболевания хуже [Борисов И.А. и др., 1985]. ОГН в пожилом возрасте считается исключительно редкой патологией и в большом проценте случаев данное заболевание распознается только на аутопсии [Борисов И.А. и др., 1985]. В последние годы частота ОГН у пожилых возрастает в связи с тем, что лиц пожилого возраста становится больше и их чаще обследуют [Борисов И.А. и др., 1985].

Показано, что ревматизм вызывается другими штаммами стрептококка. В результате почти никогда не встречается сочетание ОГН и ревматизма (не более чем 2–5% случаев) [Рябов С.И., 1982].

Одним из важнейших остается вопрос об этиологии ОГН. Любая инфекция с разной частотой может привести к развитию ОГН, что подтверждается определением специфических антител в клубочках при нефробиопсии.

Большое значение уделяется вирусной инфекции, в частности, у некоторых больных обнаружены вирусы Коксаки В, Эпштейна—Барр, НВs-антигены, что дает полное основание рассматривать вирусы как этиологический фактор в развитии ОГН [Галай Б.М., 1989; Rossetti A. et al., 1996].

Классификация инфекционных агентов, вызывающих развитие острого эндокапиллярного гломерулонефрита [Rodríguez-Iturbe В., 1998]

I. ИНФЕКЦИИ: инфекции носоглотки и кожные заболевания (*Streptoc. gr. A*); бактериальный эндокардит (*Staphloc. aureus*, *Strept. Viridans*); пневмония (*Diplococcus pneum.*, *Mycoplasma*); менингит (*Meningococ. Pneumonia*, *Mycoplasma*); абсцесс и остеомиелит (*S. aureus*; *Escher. coli*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) и др.

II. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: гепатит В, вирус Epstein—Barr, Cytomegalovirus, Coxsackie virus, Varicella, Mumps, Measles.

III. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: тиф, лепра, лептоспироз, бруцеллез.

IV. ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: малярия, шистозоматоз, токсоплазмоз.

V. ИНФЕКЦИИ ЖИВОТНЫХ:

- 1) риккетсии (*Coxiella*);
- 2) грибковые заболевания (*Candida albicans*, *Coccidioides immitis*).

Имеет значение и вакцинация, как возможный этиологический фактор, приводящий к развитию ОГН [Валентинович А.А., 1973]. Отмечено, что в 70–75% случаев ОГН развивается после 2-й или 3-й инъекции вакцины [Рябов С.И., 1980].

Кроме этиологических факторов, важную роль в развитии ОГН играет генетическая предрасположенность [Mori K. et al., 1996]. Показано, что имеется ассоциативная связь ОГН с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA: A26 (4,5% против 2,4% в контроле $p < 0,05$), гаплотипическая комбинация антигенов A2 — В18 (2,1% против 0,4% в контроле), что значительно повышало риск развития ОГН. С другой стороны, уменьшение частоты выявления антигенов A19 (9,0% против 17% в контроле), В12 (10,5% против 20,3% в контроле) и В35 (15,0% против 24,8% в контроле) указывает на наличие устойчивости к развитию ОГН [Иллек Я.Ю. и др., 1995].

Для локуса HLA — DR были выявлены свои особенности антигенного набора для больных с острым постстрептококковым ГН: присутствие DR4 и HLA — DP5.

Патогенез данного заболевания имеет свои особенности. Прежде всего это связано с присутствием инфекции и наличием продромального периода между инфекцией и развитием клинических симптомов поражения почек.

Считается, что ОГН развивается через 1–3 нед после перенесенной инфекции. Однако у 13,5% пациентов изменения в моче обнаруживаются во время инфекции. ОГН является классическим примером развития иммунокомплексного поражения почечной ткани.

В почечном биоптате больных с ОПСН выявлена катионная протеиназа стрептококка, которая имеет общие эпителиальные участки с гломерулярной базальной мембраной [Bohus M. et al., 1987]. Эти антигены локализуются в субэпителиальных областях и присутствуют у 82% больных с ОПСН, являясь лучшим маркером заболевания [Zaum R. et al., 1987].

Антигены принимают самое активное участие в формировании иммунных комплексов как в периферической крови, так и местно (*in situ*) в ткани. Образованные иммунные комплексы (ИК) взаимодействуют с системой комплемента, активируя ее по классическому или альтернативному пути. При этом отмечается высвобождение отдельных фракций комплемента C3a, C5a, C5b-C9, которые принимают непосредственное участие в повреждении базальной мембраны клубочков. Как показано, повышение мембраноатакующего комплекса C5b-C9 играет выраженную патогенетическую роль при ОПГН [Matsell D.G. et al., 1991].

Большинство работ, посвященных острому гломерулонефриту, выполнены педиатрами [Щефатова Е.И., 1990; Иллек Я.Ю. и др., 1991], в частности, К.М.Сергеевой установлено, что эта форма наиболее благоприятно протекает у детей 10–14 лет, что, вероятно, связано с иммунной перестройкой организма.

Новым в изучении этого заболевания явились также исследования [Sorgor K. et al., 1982, 1983, 1987; Edelstein C.L., Bates W.D., 1992; Nand N. et al., 1992; Ticher C.C., Brenner B.M., 1993] по изучению иммунофлюоресцентной картины ОПГН, что выявило его иммуноморфологическую неоднородность.