

I. Эпидемиология и закономерности прогрессирования хронической почечной недостаточности; проблемы организации помощи

Значение ингибиторов АПФ для торможения прогрессирования хронического отторжения трансплантированной почки

А.Р. Багдасарян, И.Г. Ким, Л.С. Бирюкова, Н.А. Томилина
НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, Москва

Хроническое отторжение (ХОТ) трансплантированной почки, все чаще именуемое хронической трансплантационной нефропатией (ХТН), является наиболее частой причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в отдаленные сроки после трансплантации почки (ТП). Торможение прогрессирования ХТН является одной из актуальных проблем клинической трансплантологии. В последние годы доказано, что ингибиторы АПФ значимо тормозят прогрессирование ХПН при заболеваниях собственных почек (Giuseppe Maschio, 1996; Christopher S. Wilcox, 2000; Eric Rondeau, 1993; Menard J., 1997). В то же время, вопрос об их эффективности после ТП является в настоящее время предметом изучения.

Целью работы явилось выяснение эффективности ингибиторов АПФ для торможения прогрессирования ХОТ трансплантированной трупной почки.

Проведены рандомизированные исследования у 56 реципиентов аллогенной трупной почки, страдавших ХТН, проявлявшейся во всех случаях начальной ХПН. У всех пациентов была артериальная гипертензия (АГ) разной степени выраженности, протеинурия до 0,5 г/сут имела место у 34 больных, у остальных 22 – экскреция белка находилась в диапазоне от 0,6 до 3,0 г/сут и более, причем у 14 из них она превышала 1,0 г/сут. **У 50 реципиентов** ХТН была верифицирована морфологически. В качестве ингибитора АПФ применялся энап, который назначался в дозе 2,5–10 мг/сут (в большинстве случаев 5 мг/сут), как правило, в ближайшие сроки после диагностики ХТН. Всего энап получали 29 реципиентов (опытная группа), в контрольную группу было включено 27 реципиентов. Больные обеих групп получали сходную гипотензивную терапию блокаторами Са-каналов и β -блокаторами, иногда в сочетании с натриуретиками. Об эффективности проводившейся терапии судили по скорости прогрессирования ХТН, которую оценивали по выживаемости трансплантатов с момента выявления ХТН (метод Kaplan-Meier) до момента констатации повышения креатинина плазмы вдвое по сравнению с исходным, а также до «почечной смерти», которую констатировали при уровне креатинина 5 ммоль/л. Кроме того, оценивали частоту и выраженность антипротеинурического и антигипертензивного эффектов на момент окончания наблюдений. Длительность наблюдения составила от 6 до 36 мес. (у большинства больных более 2 лет). Для оценки значимости различий использовали критерий Стьюдента, а при сравнении кривых выживаемости

logrank test.

Снижение АД до уровня не более 140/90 мм рт. ст. к моменту оценки результатов исследования было констатировано у 13 из 29 (44,8%) больных опытной группы и только у 2 из 27 (7,4%) реципиентов контрольной группы. В целом к моменту завершения наблюдений в опытной группе у 16 из 29 больных (57%) имела место лишь пограничная АГ (до 140/90 мм рт. ст.), а у 13 пациентов (43%) – АД находилось в диапазоне от 140/90 до 160/100 мм рт. ст. В то же время в контрольной группе пограничная АГ определялась только у 7% реципиентов, умеренная АГ (АД в пределах 140/90–160/100 мм рт. ст.) – 56% и выраженная АГ (АД выше 160/100 мм рт. ст.) – у 37% реципиентов ($p < 0,0001$).

Выраженная протеинурия (более 1,0 г/сут) имела место к началу наблюдения у 13 из 29 (44,8%) больных опытной группы и у только у 2 из 27 больных (7,4%) в контрольной группе. У 7 пациентов этой группы (25,9%) она была лишь умеренной (0,5–1,0 г/сут). Снижение протеинурии за время наблюдения констатировано у 7 из 29 больных опытной группы (24,1%) и ни у одного больного контрольной группы. В то же время в последней протеинурия существенно возросла у 11 из 27 больных (40,7%), тогда как в опытной группе суточная экскреция белка возросла только в одном из 29 случаев (3,4%).

Прогрессирование ХПН с повышением уровня креатинина плазмы крови в 2 раза за время наблюдения было констатировано только у 2 из 29 реципиентов (6,9%) опытной группы и у 13 из 27 (48,1%) контрольной группы. Выживаемость трансплантатов спустя 36 мес. наблюдения в контрольной группе составила 44%, тогда как в опытной группе к этому сроку она была равна 82% ($p < 0,007$).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ могут быть с успехом применены для торможения прогрессирования ХТН. При этом, как и при поражениях собственных почек, действие этих препаратов проявляется значимыми гипотензивным и антипротеинурическим эффектами. Складывается впечатление, что использование Са- и β -блокаторов для лечения АГ при ХТН недостаточно эффективно, возможно в связи с прогрессированием ХПН. Оптимальная гипотензивная терапия в таких случаях, по-видимому должна включать также ингибиторы АПФ.

Хроническая почечная недостаточность при хроническом гломерулонефрите

**В.Л. Думан, А.Н. Андреев, Т.И. Баранова, Л.И. Шкерина,
А.А. Хрюстов, Л.А. Катаева, Т.А. Воробьева, О.И. Неволлина
Екатеринбург**

Наиболее частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) является хронический гломерулонефрит (ХГН). При латентном течении (изолированный мочево́й синдром – ИМС) и гипертонической форме (ГФ) ХГН активная терапия проводится очень редко, так как считается, что это медленно прогрессирующие формы ХГН. Поэтому представляет интерес уточнение удельного веса этих клинических форм в структуре ХПН.

Проведен ретроспективный анализ течения заболевания у 50 больных ХГН с исходом в ХПН. Обследовано 34 мужчины и 16 женщин в возрасте от 15 до 66 лет ($38,3 \pm 1,7$). В 13 случаях имел место мезангиально-пролиферативный (МзПГН), в 7 – мембранозно-пролиферативный (МбПГН), в 2 – мембранозный (МбГН) и в 5 – фибропластический гломерулонефрит. В 23 случаях уточнить морфологию не представилось возможным. У 22 больных (44%) в дебюте ХГН был ИМС, 19 (38%) имели ГФ ХГН, 7 – смешанную форму (СФ) и 2 – нефротический синдром (НС). В дальнейшем у 20 больных (39,2%) произошла трансформация клинической формы ХГН. В 12 случаях ИМС трансформировался в ГФ. У 7 больных (3 – с ИМС и 4 – с ГФ) появилась клиника СФ ХГН. Длительность забо-

левания на момент развития ХПН колебалась от 14 до 276 месяцев ($110,9 \pm 13,7$) и была достоверно ниже у больных, имевших в дебюте СФ ХГН ($49,2 \pm 12,3$) по сравнению с больными с ИМС ($135,9 \pm 16,8$; $p < 0,001$) и ГФ ($105,1 \pm 16,4$; $p < 0,01$). При МзПГН длительность заболевания была выше ($122 \pm 21,6$ месяцев) по сравнению с МбПГН ($82,2 \pm 26,0$) и МбГН ($52,5 \pm 6,3$), но достоверное различие получено только между МзПГН и МбГН. В 26 из 50 случаев (52%) ХГН протекал латентно (16 больных с ИМС и 10 с ГФ ХГН в дебюте). У 32 больных через 5–98 месяцев ($31,2 \pm 3,9$) после первых проявлений ХПН развилась ее терминальная стадия. Больные, вошедшие в ХПН с клиникой ИМС, достигли терминальной ХПН через $13,0 \pm 3,6$ месяцев, при СФ ХГН – через $22,2 \pm 7,6$ месяца, а при ГФ ХГН – через $38,5 \pm 5,3$ месяцев. Между ХГН с ИМС и ГФ ХГН различия были достоверными ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание тот факт, что основной причиной ХПН являлись ИМС и ГФ ХГН (82% случаев). Причем если перед развитием ХПН у 7 больных произошла трансформация в более тяжелую СФ ХГН, то 26 больных вошли в ХПН при латентном течении заболевания. Кроме того, больные, вошедшие в ХПН с клиникой ИМС, достигли терминальной ХПН в достоверно более короткие сроки.

Влияние морфологических изменений при разных формах хронического гломерулонефрита на скорость развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности

**Д.В. Езерский, А.Н. Евсеев, Т.Н. Радионова, Г.К. Штепа, С.Н. Чумаков
Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Сергеева, Хабаровск**

После установления диагноза хронического гломерулонефрита (ХГН) встает проблема определения прогноза. Наличие у больного той или иной формы ХГН часто связано со скоростью прогрессирования болезни. В то же время различные морфологические изменения (такие как тубулоинтерстициальный компонент, очаговые или диффузные фибропластические изменения и др.) в рамках одной и той же формы требуют различного терапевтического подхода. Окончательная эффективность лечения нагляднее всего оценивается по частоте развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН), а частоту развития ТХПН можно условно оценить по количеству больных, поступивших на лечение программным гемодиализом.

В Краевой клинической больнице № 1 им. проф. Сергеева отделение хронического гемодиализа с момента основания работает в непосредственном контакте с нефрологическим отделением. Ежегодно на лечение программным гемодиализом поступает от 20 до 25 человек.

За 10 лет (с 1990 по 2000 гг.) в нефрологическом отделении ККБ № 1 было выполнено 363 нефробиопсии. Препараты фиксировались в спирте 70° и 96° , затем заливались в парафин по стандартной методике. Производились окраски гематоксилином и эозином по Ван-Гизону (конго-рот) часть препаратов окрашивалась по Джонс–Моури, по Масону. У 26 из этих 363 больных за указанный период наблюдения развилась терминальная ХПН, в связи с чем был начат программный гемодиализ.

Мы проанализировали морфологические формы и выраженность морфологических изменений, на фоне которых развилась терминальная ХПН за период с 1989 по 2000 г. В 18 из 26 случаев (69,23%) терминальная ХПН развивалась у пациентов с хроническими гломерулонефритами; при этом в 57,7% это были пролиферативные формы гломерулонефритов. Еще в 15,38% случаев биопсия была проведена на фоне выраженных фибро-пластических изменений, когда установить

форму нефропатии было невозможно.

Для удобства сравнения, а также проведения количественного анализа в рамках разных форм ХГН, мы разработали индексы морфологических изменений. Принципиальная структура этих индексов взята из международной классификации патологии почечных аллотрансплантатов 1993 г. Каждый из нижеперечисленных морфологических признаков обозначается индексом от 0 до 3 в зависимости от степени выраженности. Чтобы нагляднее отразить выраженность морфологических изменений, мы суммировали цифровые показатели индексов для каждого пациента. Полученные данные сопоставили с морфологическими диагнозами и клиническим течением гломерулонефритов, сроком начала гемодиализа и податливостью больных.

Оказалось, что терминальная ХПН развилась на фоне нефротического синдрома в 9 случаях (50%), на фоне латентного течения – в 6 случаях (33,33%) и на фоне смешанной формы гломерулонефрита в – 3 случаях (16,66%).

При нефротическом синдроме, когда больные игнорировали лечение (2 случая), терминальная ХПН развилась через год от момента нефробиопсии (индексы морфологических изменений были равны 7 и 13). Остальные пациенты, у которых доминировал нефротический синдром, получали патогенетическую терапию, и декомпенсация ХПН в этой группе наступала позже: у одной пациентки с индексом, равным 15, она развилась через 2 года от момента нефробиопсии (морфологически – МзПГН), у другой (при таком же индексе) – через 6 лет (морфологически – МПГН). Еще у двух пациентов МзПГН и МПГН, соответственно, лечение гемодиализом было начато в те же сроки при индексах 7 и 10. Через 3 года терминальная ХПН развилась у пациента с индексом 10 (МПГН) и через 4 года – с индексами 3 и 7 (МзПГН и МГН).

Пациенты, у которых гломерулонефрит проявлялся лишь протеинурией, реже, чем в предыдущей группе, следовали предписанному лечению (видимо, в связи с отсутствием клинических проявлений). Из 6 пациентов четверо не соблюдали предписаний врачей, и сроки развития терминальной ХПН в этой группе были следующие: 1 год – индекс 11 (МГН), 2 года – индекс 13 (МПГН), 3 года – индекс 10 (МзПГН), 5 лет – индекс 9 (МГН). У пациентов, получавших патогенетическую терапию

(2 случая), терминальная ХПН развилась через 4 и 5 лет после биопсии (индексы 13 и 8, МзПГН).

В третьей клинической группе представлены три пациента со смешанным течением хронического гломерулонефрита. В этой немногочисленной группе были самые высокие индексы морфологических изменений: 12 (МзПГН), 15 и 17 (МПГН). Несмотря на проводившееся лечение и меньшее значение индекса, у первого пациента терминальная ХПН развилась быстрее, чем у двух других пациентов, не получавших лечения.

Мы полагаем, что введение индексов морфологических изменений позволяет более адекватно проводить сравнение пациентов, сходных по клиническому течению заболевания и разных по морфологическим формам. Более высокое значение индекса свидетельствует о более высокой активности процесса.

Клинически в нашем исследовании терминальная ХПН чаще всего развивалась на фоне нефротического синдрома (9 случаев – 50%), реже – на фоне протеинурической формы ХГН (6 случаев – 33,33%) и на фоне смешанной формы ХГН (3 случая – 16,66%). Можно добавить, что в тех случаях, когда больные уклонялись от лечения при нефротическом синдроме (2 случая), финальная стадия развилась через год с момента биопсии, несмотря на относительно благоприятную морфологическую форму гломерулонефрита (МзПГН). В условиях лечения терминальная ХПН развилась в течение 3–6 лет от момента биопсии и в одном случае, на фоне выраженных морфологических изменений – через два года.

Согласно данным других (Рябова С.И. и соавт., 1992), при нефротическом синдроме на скорость развития терминальной ХПН влияет не столько морфологический тип ХГН, сколько активность процесса.

В наших наблюдениях при гломерулонефритах в течение 1 года с момента нефробиопсии ни одному пациенту не потребовалось проведения программного гемодиализа. У большинства пациентов (46,15% от всей рассматриваемой группы и в 66,66% случаев от всех гломерулонефритов) появились показания к лечению программным гемодиализом в период от 2 до 5 лет после проведения морфологической диагностики.

Санкт-Петербургский регистр больных на диализной терапии

А.Ю. Земченков, М.С. Команденко, Ю.В. Константинов, Р.К. Куанжкалиев, М.М. Тимофеев, В.Р. Шумилкин, Н.Г. Хадикова, Б.Н. Челноков, С.М. Абдурахимов
Санкт-Петербургский клинический центр передовых медицинских технологий, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия, городской центр гемокоррекции, детская городская больница № 1, городская больница № 15, городская больница № 37, городская больница № 26

В 1999 году в Санкт-Петербурге впервые был создан регистр больных на диализной терапии. На 31.12.2000 получали лечение 436 больных на ГД и 132 больных на ПД. В целом в городе обеспеченность диализной помощью составляет 121 человек на 1 млн населения (в 1999 – 118 человек), в 2000 году впервые были приняты на лечение 16 человек на 1 млн населения (в 1999 – 24 человека).

Для оценки актуаральной выживаемости учитывались больные, принятые на лечение после 01.01.95 – 629 больных, 433 – первично на ГД, 196 – на ПД. Из них 439 (70%) продолжают лечение, 77 больных (17,8%) умерли на ГД, 41 больной (20,9%) умер на ПД, 42 больных (21,4%) с ПД переведены на ГД, 14 больных (3%) с ГД перешли на ПД. Эти цифры, однако, не могут характеризовать успешность применения методов лечения и общий результат,

поскольку больные принимались на лечение в течение 5 лет. В той же мере не является характеристикой выживаемости упорно используемый показатель среднего срока лечения среди умерших в данном году больных. Этот срок, как правило, соответствует среднему сроку лечения в данном центре или группе больных, что в свою очередь определяется историей приема на диализ больных или особенностями патологии, что иллюстрирует табл. 1 (данные 1999 года).

Таблица 1

Центр/диагноз	Срок лечения среди живых	Срок лечения среди умерших
Все больные на ГД	55 ± 43	52 ± 40
Центр А	44 ± 21	40
Центр В	59 ± 42	48 ± 22
Центр С (ГД)	65 ± 37	60 ± 40
Центр D	33 ± 20	29 ± 22
Центр Е	77 ± 42	86 ± 45
Центр F (ГД)	36 ± 28	37 ± 15
ХГН (ГД)	54 ± 21	51 ± 14
ХГН (ПД)	23 ± 11	24 ± 11
СД (ГД)	32 ± 12	34 ± 10
СД (ПД)	19 ± 7	21 ± 8
Все больные на ПД	21 ± 13	23 ± 14
Центр С (ПД)	22 ± 16	25 ± 17
Центр F (ПД)	20 ± 11	22 ± 15

Адекватной оценкой результатов лечения больных на диализе является актуаральная выживаемость, расчет которой позволяет сравнивать различные группы больных, в том числе выделяя влияние отдельных параметров путем коррекции на различия по другим характеристикам. На рис. 1 и 2 представлена выживаемость больных на ГД и ПД, разделенных по диагнозу основного заболевания. Выделены группы больных с гломерулонефритом (ХГН), пиелонефритом, поликистозом и мочекаменной болезнью (ПН, ПК) и диабетическим гломерулосклерозом (СД). В группе больных, начавших лечение с ГД (рис. 1), диабетический гломерулосклероз приводил к худшей выживаемости лишь ко второй половине наблюдения, Log Rank-тест (LR) выявлял различия ($p=0,02$), тогда как тест Breslow (Bw), уделяющий больше внимания начальному периоду с большим числом наблюдений, не продемонстрировал различий между группами. Более выраженные различия наблюдались в группе больных, начавших лечение с ПД (LR: $p=0,001$ и $p=0,011$; Bw: $p=0,022$ и $p=0,018$ в парах «ХГН–СД» и «ХП (ПК)–СД» соответственно). Такие различия между ГД и ПД, возможно, обусловлены тем, что на ПД принимались больные с более тяжелым течением диабета, когда лабильное течение затрудняло бы проведение сеанса ГД или тяжесть сосудистых поражений не позволяла сформировать сосудистый доступ.

К сожалению, более половины больных в городе принимаются на лечение диализом в порядке, который нельзя назвать плановым. Экстренное же начало диализа ухудшает выживаемость больных (рис. 3): при коррекции на первичный вид заместительной терапии отмечено достоверное различие (Bw-тест: $p=0,05$).

Существенным влиянием на выживаемость обладает и еще одна характеристика начала диализа – уровень мочевины крови до начала терапии, хотя зависимость носит нелинейный характер: средний уровень моче-

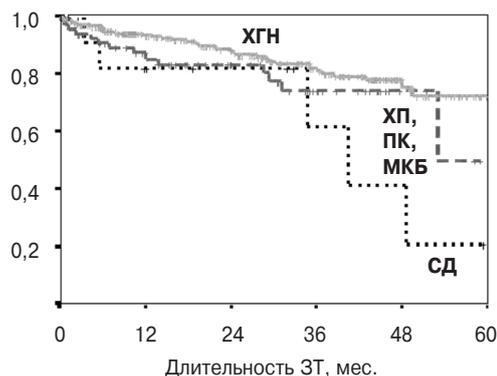


Рис. 1. Актуаральная выживаемость. Первичный вид ЗТ – ГД

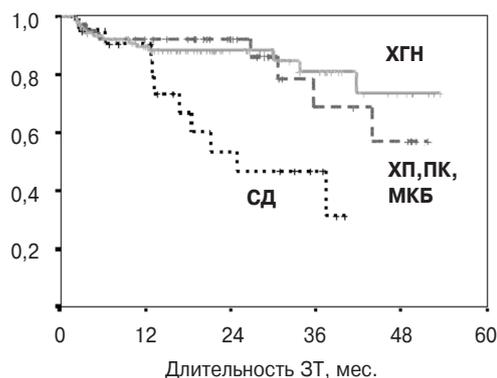


Рис. 2. Актуаральная выживаемость. Первичный вид ЗТ – ПД

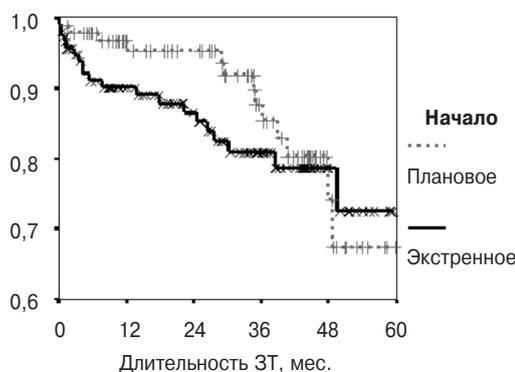


Рис. 3. Актуаральная выживаемость. Первичный вид ЗТ – ГД

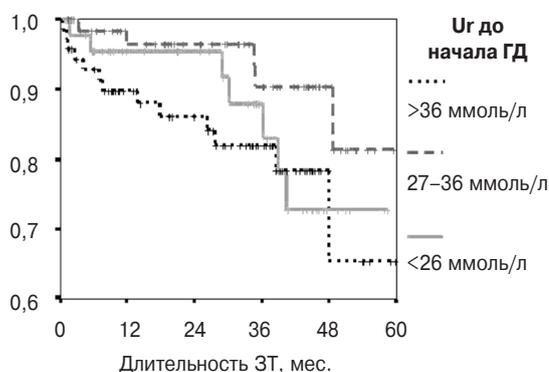


Рис. 4. Актуаральная выживаемость. Первичный вид ЗТ – ГД

вины связан с наилучшей выживаемостью, тогда как и высокий уровень (более 36 ммоль/л), и низкий уровень (менее 26 ммоль/л) ухудшают выживаемость (LR-тест: $p = 0,047$, Bw-тест: $p = 0,031$). Вероятно, в первом случае уровень мочевины характеризует позднее начало диализа, а во втором – неудовлетворительное состояние

питания перед началом диализа.

Таким образом, анализ актуаральной выживаемости, по данным регистра диализных больных, позволил выявить некоторые параметры, влияющие на результаты лечения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в снижении скорости прогрессирования хронической почечной недостаточности

С.Г. Замятина, С.П. Осотова, А.М. Корепанов

1 Республиканская клиническая больница,

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Артериальная гипертензия, связанная с патологией почек, является важным фактором прогрессирования заболеваний почек. За счет паренхиматозного поражения почек гипертензия развивается в 5% всех случаев гипертензии.

Считается, что системная гипертензия ускоряет прогрессирование патологии почек за счет повышения внутриклубочкового капиллярного давления с развитием склеротических процессов в почках. Для торможения прогрессирования последних наиболее перспективными в последние годы называют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые уменьшают внутриклубочковое давление, снижают интрагломерулярную гиперфузию и гиперфильтрацию и, таким образом, обладают ренопротективным эффектом, снижая одновременно и протеинурию.

Цель работы – оценка эффективности ингибиторов АПФ, в частности престариума (фирма Сервье), у больных с ХПН.

Исследования проведены у 46 больных в возрасте от 21 до 75 лет. Из них 12 женщин и 34 мужчины. У 32

человек имел место гломерулонефрит, у 7 – хронический пиелонефрит, у 4 – диагностированы аномалии развития почек, у 3 – вторичный амилоидоз. Доза престариума составляла – 4 мг/сут. Препарат применялся более 6 месяцев.

Нами учитывались: анамнез, показатели функциональных проб, данные УЗИ почек и доплерографии сосудов почек, уровень клубочковой фильтрации, креатинина крови и суточной протеинурии. В результате исследований получены следующие данные: артериальное давление достоверно снизилось у 32 из 46 больных. Клубочковая фильтрация увеличилась у 17 больных. У 10 больных отмечалось снижение уровня креатинина крови. У 15 человек креатинин крови остался на прежнем уровне, а в 7 случаях начато лечение гемодиализом.

В целом можно отметить замедление прогрессирования почечной недостаточности, что согласуется с рекомендацией более раннего назначения ингибиторов АПФ, в частности престариума, для снижения темпов прогрессирования ХПН и продления додиализной стадии.

Клиническое обоснование применения гликозаминогликана-сулодексида в лечении хронической почечной недостаточности

И.А. Казакова, С.А. Тычинина

Ижевск

Поиск новых эффективных методов лечения, способных остановить прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН), занимает одно из центральных мест в современной нефрологии. Доказано, что в базальной мембране клубочков почек гепарансульфат является главным гликозаминогликановым компонентом анионовых сайтов, регулирующих проницаемость базальных мембран для отрицательно заряженных молекул, тормозит развитие склеротических процессов в почках, блокируя пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию внеклеточного матрикса. В связи с этим наше внимание привлечено гликозаминогликан-сулодексид, он содержит гепарансульфат ($M = 7000$ Д; 80%) и дерматансульфат ($M = 25000$

Д; 20%). Цель исследования – изучение клинической эффективности и обоснование применения препарата сулодексида в лечении больных с начальными проявлениями ХПН.

Исследования выполнены у 48 (м/ж, 25/23) больных с разнообразными клинико-морфологическими формами хронического гломерулонефрита и начальной стадией ХПН. Средний возраст $38,10 \pm 0,9$ года, длительность заболевания $12,1 \pm 1,3$ года. У пациентов основной группы ($n = 27$) проведено традиционное лечение ХПН с применением сулодексида по 2,0 мл, содержащих 600 LSU в/м, 1 раз в день. Курс – 20 дней. В группе сопоставления ($n = 21$) проводилось традиционное лечение ХПН. В результате курсового применения сулодексида

уменьшилась степень выраженности астенического синдрома. Установлено слабое гипотензивное действие гликозаминогликана ($p < 0,01$), снижение суточной протеинурии в основной группе на 48% ($p < 0,05$); в группе сравнения – без достоверной динамики. Под влиянием сулодексида возрос диурез на 40% ($p < 0,01$) и удельный вес мочи с $1000,1 \pm 0,7$ до $1012,5 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), в группе сравнения соответствующие показатели мало изменялись в ходе терапии ($p < 0,05$). Достигнуто снижение уровня креатинина на 15% ($p < 0,05$), мочевины на 42% ($p < 0,01$), скорость клубочковой фильтрации возросла на 12,5% ($p < 0,05$). В группе сравнения такого эффекта не получено ($p > 0,05$). Выявлено снижение

уровня β -липопротеидов на 17% ($p < 0,05$), триглицеридов на 41% ($p < 0,05$), индекса атерогенности на 28% ($p < 0,01$). В группе сравнения соответствующие показатели не изменялись в ходе лечения ($p > 0,05$). Препарат сулодексид хорошо переносился больными, побочных явлений не отмечалось.

Таким образом, курсовое лечение сулодексидом у больных с начальными стадиями ХПН оказывает позитивное влияние на функциональное состояние почек, азотистый и липидный баланс. Препарат сулодексид может быть рекомендован в лечении больных с начальными стадиями ХПН.

Значение регистра больных ХПН и возможности их лечения в додиализном периоде

Д.И. Макарон, А.В. Сизоненко, Т.Н. Цуцкарева
МУЗ ГКБ № 6, Городской нефрологический центр, Челябинск

За последние 5 лет в городе сформирован компьютерный «банк» нефрологических больных, из числа которых выделен регистр больных ХПН. На конец 2000 года состояло 102 больных всеми стадиями ХПН, а в течение 3 последних лет на гемодиализ было переведено 27 больных в терминальной стадии ХПН. Возможности додиализного лечения начальных стадий ХПН нами изучались в аспекте раннего удаления свободных молекул и уремических токсинов с помощью мембранных технологий. В качестве эфферентных методов лечения использовали плазмаферез, гемосорбцию и,

в отдельных случаях, гемофильтрацию. Эффективность примененных методов лечения изучалась как клинически, так и лабораторно. Программа лечения состояла из 3–4 сеансов 1–2 раза в год. Предварительная оценка эффективности лечения показывает, что данная методика хотя и не является альтернативной по отношению к гемодиализу, но может служить весьма существенным дополнением в комплексе консервативных методов лечения больных ХПН на ранних стадиях процесса и тем самым удлинять додиализный период, по нашим данным до 1,5–2 лет.

Эффективность лечения сулодексидом больных с начальными проявлениями хронической почечной недостаточности

Н.В. Михайлова, М.С. Команденко, В.В. Полякова
Кафедра внутренних болезней № 2
Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

Несомненно, гломерулярные поражения являются наиболее частыми причинами, приводящими к неуклонному прогрессированию процесса в почках с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН), давая высокий процент инвалидизации. Тем самым возрастает число больных, нуждающихся в заместительной терапии, таких методах лечения, как хронический гемодиализ и трансплантация почек. В связи с этим важнейшей задачей врача является проведение лечебных мероприятий, направленных на замедление прогрессирования склеротических процессов в почках и продление времени перехода из начальных стадий хронической почечной недостаточности в терминальную. Известно, что на прогрессирование почечного заболевания влияет частота обострений, наличие артериальной гипертензии, протеинурия и другие факторы. Выработаны лабораторные критерии диагностики определения стадии хронической почеч-

ной недостаточности по снижению уровня клиренса креатинина и повышению содержания его в крови, но эти признаки проявляются достаточно поздно.

Исследователи пытаются найти более ранние признаки склерозирования, так как выявление на ранних этапах позволит использовать препараты, замедляющие эти процессы с положительным эффектом. Одним из таких показателей прогрессирования склероза в почках может являться изменение уровня фибронектина (ФН) в сыворотке. Фибронектин является одним из компонентов в структуре гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и занимает существенное место в механизме склерозирования гломерул, что в конечном итоге определяет исход хронического заболевания почек.

В последние годы появились работы о применении фрагментированных гепаринов, которые замедляют склеротические процессы в органах. В 1997 г. ученые М. Burg, T. Ostendorf, A. Mooney, K.M. Koch использова-

Таблица 1

Изменения лабораторных показателей у больных до и после лечения

Показатели	I группа (n = 26)		II группа (n = 16)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СПВ, г/сут	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,8	1,6 ± 0,8
ФН, мкг/мл	504,0 ± 72,0	490,0 ± 63,0	508,0 ± 72,0	422,0 ± 63,0*
КФ, мл/мин	52,0 ± 3,0	54,0 ± 4,2	51,2 ± 3,1	62,0 ± 4,2
Ск, миколь/л	0,14 ± 0,3	0,14 ± 0,2	0,15 ± 0,3	0,13 ± 0,2
Фибриноген, г/л	3,44 ± 9,1	3,45 ± 0,95	3,46 ± 0,83	2,94 ± 0,97**

* $p < 0,05$; ** $p = 0,001$

ли неантикоагулянтный гепарин в лечении экспериментального мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МзПН). При этом у крыс отмечалось снижение пролиферации мезангиальных клеток, а также более благоприятное течение гломерулонефрита при наблюдении за животными около 120 суток. У этих животных был достоверно менее выражен склероз по сравнению с животными, не получавшими неантикоагулянтный гепарин. Применение сулодексида, относящегося к низкомолекулярным гепаринам, до настоящего времени не использовалось у больных с ХПН. Сулодексид является естественным продуктом, полученным из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Это соединение относится к классу гликозаминогликанов и состоит на 80% из гепариноподобной и на 20% из дерматановой фракций.

Целью нашей работы явилось изучение влияния сулодексида в комплексной терапии больных с начальными проявлениями хронической почечной недостаточности. Для достижения поставленной цели нами обследовано 42 пациента (28 женщин и 14 мужчин), страдающих хроническим гломерулонефритом (ХГН) и диабетической нефропатией (ДН) с ХПН I, ХПН IIА (у 32 пациентов диагностирован ХГН, у 10 пациентов диагностирована ДН). Возраст больных колебался от 35 до 55 лет. Всем больным, помимо полного клинико-лабораторного обследования, определялся уровень фибриногена (ФН) в сыворотке иммунофлюоресцентным методом и фибриногена до и после лечения. Больным до лечения проводилась пункционная биопсия почек. Нефробиоптаты подвергались обычному морфологическому исследованию, в ходе которого был использован специально разработанный алгоритм (Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулуто Б.И., 1991), где морфологические изменения оценивались в баллах. По морфологическим данным отмечались суммарные склеротические изменения клубочков (от 2 до 8 баллов), атрофия канальцев (от 1 до 6 баллов), различная степень выраженности склеротических изменений коркового и мозгового слоя. Первую группу составили 26 больных (61,9%), получавших только симптоматическую терапию, включающую в себя гипотензивные, сосудистые препараты, адсорбенты, препараты кальция. Вторую группу составили 16 больных (38,1%), которые дополнительно к симптоматической терапии получали сулодексид по схеме: 10 дней по 600 липосемических единиц (1

ампула) внутримышечно, затем в течение 40 дней по 500 липосемических единиц в сутки перорально (по 1 капсуле 2 раза в день).

В результате проведенных исследований в группе больных, получавших сулодексид отмечена положительная динамика в лабораторных показателях: снижение протеинурии на 24%, увеличение уровня клиренса креатинина на 18%, снижение уровня креатинина крови на 14%, уровня фибриногена сыворотки крови на 17%, снижение уровня фибриногена на 20%. В группе больных, получавших симптоматическую терапию, отмечено незначительное снижение протеинурии; уровень фибриногена, клиренса креатинина, креатинина крови и фибриногена почти не изменился (табл. 1).

Таким образом, видно, что использование сулодексида целесообразно у больных с начальными проявлениями ХПН на фоне хронического гломерулонефрита и диабетической нефропатии. Препарат, вероятно, замедляет прогрессирование склеротических процессов, способствует сохранению функциональных свойств и морфологической целостности эндотелия капилляров и базальной мембраны почечных клубочков. Возможно, подобный эффект обусловлен:

1. Антитромболитической активностью (подавление фактора Хогемана, усиление синтеза простоциклина, снижение уровня фибриногена).
2. Антифибринолитической активностью (стимуляция высвобождения тканевого активатора плазминогена, уменьшение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена).
3. Гиполипидемической активностью (стимуляция высвобождения липопротеинлипазы, снижение три-глицеридов).
4. Ангиопротекторным действием (восстановлением нормальной толщины базальной мембраны, восстановлением плотности отрицательного заряда базальной мембраны, снижение пролиферативной активности клеток мезангиального матрикса, уменьшение продукции экстрацеллюлярного матрикса).

Структура летальности больных с терминальной почечной недостаточностью, получавших гемодиализное лечение

И.Ш. Мухаметзянов
Казань

В работе проведен анализ летальности больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получавших гемодиализное (ГД) лечение в Казанском центре внепочечных методов очищения организма в

период с 1998 по 2000 годы. За рассматриваемый период уровень летальности в популяции диализных больных имел тенденцию к снижению (с 14,6% в 1998 году до 13,6% в 2000 году). В структуре умерших преобладали

мужчины (97,3% – 68% – 62%). Средняя длительность лечения до факта смерти имела тенденцию к росту (15 мес. – 24 мес. – 32 мес.).

Нами исследовано распределение умерших по числу проведенных сеансов ГД. Отмечается формирование двух групп, достаточно четко характеризующих качество медицинской реабилитации больных. В первой группе (больные, которым до факта их смерти было проведено менее 30 ГД), то есть срок лечения менее 2 мес. – первичные больные. В этой группе оказались сконцентрированы лица, у которых отмечалась тенденция к ухудшению состояния либо за счет инкурабельной ТПН, либо тяжелых сопутствующих заболеваний, приводящих к неэффективности ГД-лечения и ранней их смерти. Среднее число ГД со времени начала лечения до факта смерти в этой группе снизилось за время лечения с 14 до 5 на одного умершего. Наряду с этим сформировалась и другая группа (более 100 сеансов ГД или свыше одного года лечения до факта смерти), в которой среднее число ГД на одного умершего возросло за три года с 390 до 464 (длительность лечения свыше 4 лет). В структуре всех умерших в рассматриваемый период эта группа имела тенденцию к росту (41% – 56% – 75%).

По нозологическим формам, приведшим к развитию ТПН, отмечалось снижение доли хронического гломерулонефрита (16,6% – 9,3% – 9%) и сахарного диабета (28,6% – 33,3% – 12,5%) при росте доли хронического пиелонефрита (7,7% – 13% – 11%) и группы прочих заболеваний, не рассматриваемых отдельно (2,3% – 6,3% – 11,9%).

Распределение больных по возрасту выявило смещение преобладающей группы с возраста 25–34 года в 1998 году (33,4%) к группе больных в возрасте с 45 до 54 лет в 2000 году (43,7%). При этом в общей популяции больных аналогичные изменения за этот же период времени не прослеживаются.

Таким образом, материалы, рассмотренные выше, крайне неоднозначны. Тем не менее они позволяют определить направления совершенствования медицинской реабилитации и сегментировать популяцию диализных больных по риску летальности. На основании этого впоследствии возможно изменение индивидуальной программы лечения больного, направленное на повышение его качества, профилактику ранних осложнений заболевания и самого лечения и в конечном счете – на повышение качества жизни больного.

Эпидемиология хронической почечной недостаточности в популяции больных, получающих гемодиализное лечение в Республике Татарстан

И.Ш. Мухаметзянов
Казань

Одной из основных причин неэффективности службы диализа служит госпитализация больных по обращаемости в диализные центры, а эпидемиологические характеристики ХПН не используются в подготовке организационно-управленческих решений по службе, развитию тех или иных ее методик. С учетом этого представляется необходимым предпринять усилия по созданию регионального регистра больных с ХПН.

В результате проведенных исследований установлено, что ориентировочное число больных с ХПН составило (на 1 млн жителей) в 1998–2000 гг. – 147,6; 160,5; 233,7 человек. При этом количество впервые госпитализированных для ГД лечения за год составило 22,6 – 21,3 – 26 человек на 1 млн населения. Общее число сеансов гемодиализа составило 645 – 565,1 – 607,1 на одно место в год (от 257 до 778 в зависимости от отделения).

Обеспеченность гемодиализным лечением за 1998–2000 годы в республике составила 80,3 – 82,1 – 89,5 человек соответственно. В популяции больных на конец года эти показатели составили 57,9 – 65,8 – 76,3 человек. Рост популяции на конец года обусловлен

снижением летальности больных – 11,8 – 10,9 – 9,1 соответственно (по России средний показатель за 1998 год – 10,53%); увеличением продолжительности жизни больных – пятилетняя выживаемость в группе гемодиализных больных за 1998–2000 годы составила – 10,1 – 14,1 – 21,5 соответственно.

В общей популяции больных мужчин было 45,1% – 47,7% – 51%, женщин 54,9% – 52,3% – 49%, лица старше 60 лет составили 10,2% – 8,5% – 8,3% от общей популяции (по России средний показатель – 5%).

В структуре заболеваемости отмечается рост числа больных с сахарным диабетом (7,8% – 8,9% – 11,1%). Сохраняется относительная стабильность числа больных с врожденными аномалиями (5–6%) и гломерулонефритами (50–60%) при относительном росте (4–7%) больных с так называемыми прочими причинами ХПН (системные заболевания, амилоидоз почек).

Знание эпидемиологических характеристик ХПН в республике позволяет определить необходимость как внедрения методики перитонеального диализа для больных с сахарным диабетом, так и увеличения числа диализных мест и изменения нагрузки на отдельные отделения в части числа диализов на одно место в год.

Нормативная документация службы диализа, фактическое состояние и направления развития

И.Ш. Мухаметзянов
Казань

Динамичное развитие службы диализа России после 1985 года привело к тому, что нормативная база службы диализа в настоящее время уже не соответствует реалиям жизни. Документы 20–30-летней давности не предусматривают деятельности отделений в условиях современной многопрофильной больницы или амбулаторного центра диализа при использовании оборудования последнего поколения.

Из действующей документации федерального уровня основными принято считать приказы № 418 МЗ РСФСР от 23.06.86 г., № 548 МЗ СССР от 11.07.88 г., МЗ СССР № 116 от 24.02.89 г., СНиП 69–78. В данной документации рекомендованы объемные критерии деятельности отделений, которые в настоящее время не отражают возможности отделений, а в некоторых случаях и обуславливают неэффективность деятельности службы. Нам представлялось рациональным дополнить федеральную документацию и расширить нормативную базу деятельности службы за счет документации регионального характера. Для этого Министерством здравоохранения РТ были разработаны и утверждены дополнительные нормативные документы, регламентирующие деятельность службы в республике.

Это методические рекомендации «Компьютерные информационные технологии в программном гемодиализе», «Временная форма статистической отчетности лечебно-профилактических учреждений по выявлению больных с хронической почечной недостаточностью», «О форме статистической отчетности отделений гемодиализа», «О создании республиканской компьютерной сети «Диалнет»», «Положение об отделении гемодиализа». Все это позволило службе диализа оптимизировать свою деятельность, что и было подтверждено одним из первых мест республики в Поволжском федеральном округе по числу центров на 1 млн населения и показателем обеспеченности гемодиализным лечением к 2001 году, составляющим 89,5 человек на 1 млн населения.

Дальнейшее развитие службы невозможно без изменения федеральной нормативной документации в части профессиональной принадлежности специалистов, штатном расписании с учетом изменившихся организационных форм деятельности отделений гемодиализа, действенной тактики в развитии телекоммуникации между отделениями России на основе единой компьютерной технологии организации и функционирования диализных отделений.

Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической почечной недостаточности в Прибайкалье

Г.М. Орлова
Иркутск

В последние годы число больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), непрерывно увеличивается. Клинико-эпидемиологические исследования призваны определить частоту ХПН, особенности течения нефропатий в стадии почечной недостаточности в различных регионах, рассчитать потребность в заместительной почечной терапии.

Наше исследование – определенный шаг в решении этой актуальной проблемы.

Проведенный анализ данных обращаемости в четырех районах Прибайкалья, отличающихся друг от друга по климатоэкологическим, социально-экономическим характеристикам, установил, что частота ХПН колеблется от 51,1 до 150,1 на 100 тыс. взрослого населения, в том числе с впервые установленным диагнозом 21–50 на 100 тыс. взрослого населения в год.

По данным аутопсий, показатель распространенности почечной недостаточности оказался равен 50,6–65,5 на 100 тыс. населения, а летальность от ХПН наблюдается в 12,6–14,2 случаях на 100 тыс. населения в разные годы.

Наиболее распространена ХПН в центральном районе Усть-Ордынского бурятского национального округа, где, возможно, имеет место почечная эндемия.

Наиболее часто ХПН в Прибайкалье осложняет течение хронического гломерулонефрита (ХГН), диабетической нефропатии (ДН), мочекаменной болезни (МКБ) и артериальной гипертонии. За последние 3 года отмечается отчетливый рост показателей удельного веса в структуре причин ХПН следующих заболеваний: ХГН, ДН, МКБ и других урологических заболеваний, патологии единственной почки, уратной нефропатии.

Существенных различий в выживаемости больных с ХПН в разных районах Прибайкалья не обнаружено. Примерно одна треть больных умирает или переходит на лечение гемодиализом в течение первых двух лет течения ХПН, к третьему-четвертому году живы около половины больных, и очень небольшая группа пациентов доживает до 5–6 лет от начала ХПН. Полученные данные позволили рассчитать потребность в заместительной почечной терапии: от 6 до 11,5 на 100 тыс. взрослого населения в год в разных районах.

Хроническая трансплантационная нефропатия: морфологические варианты, темпы прогрессирования

Е.С. Столяревич

НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, Москва

Механизмы хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), которая является основной причиной отдаленных потерь трансплантированной почки (ТП), до настоящего времени остаются невыясненными.

По современным представлениям, обязательным морфологическим признаком ХТН являются только тубулоинтерстициальный склероз и атрофия канальцев. Более специфичными, но непостоянными признаками считаются характерные изменения клубочков и сосудов (соответственно, трансплантационная гломерулопатия и фибропролиферативный васкулит), которые могут быть представлены в различных сочетаниях. Неудивительно, что клиническая картина и особенности течения ХТН также могут быть весьма полиморфными. Целью нашего исследования было изучить характерные сочетания морфологических признаков ХТН – тубулоинтерстициального склероза (ТИС), хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ) и гломерулосклероза; сопоставить их с клинической картиной и оценить влияние на прогноз ХТН.

Исследование проведено у 93 больных с дисфункцией трансплантата (креатинин плазмы крови $0,25 \pm 0,01$ ммоль/л) и морфологически верифицированной ХТН (Banff-1997). У всех больных имела место артериальная гипертония (АГ). Суточная экскреция белка составляла в среднем $1,22 \pm 0,15$ г/сут. Длительность наблюдения с момента биопсии составляла не менее 12 мес. (от 15 до 84 мес.).

По характеру морфологической картины мы выделили следующие характерные варианты изменений:

1. ХТГ в сочетании с умеренным ТИС (1–2 ст. по Banff).
2. ХТГ в сочетании с выраженным ТИС (3 ст. по Banff).
3. Умеренный изолированный ТИС.
4. Выраженный изолированный ТИС.
5. Выраженный ТИС с гломерулосклерозом.

С целью изучения клинико-морфологических корреляций и прогноза ХТН в группах больных, разделенных с учетом выделенных морфологических вариантов нефропатии, оценивали средний уровень креатинина плазмы (Pcr), протеинурии, АГ, гематурии на момент биопсии, а также скорость прогрессирования. Последнюю характеризовали как быстрое прогрессирование, если «почечная смерть» наступала в течение первого года после биопсии, либо медленное, если период до прекращения функции трансплантата был более 1 года.

Для 1 и 2 морфологических вариантов ХТН, то есть при ХТГ с умеренным или выраженным ТИС оказалась характерна яркая клиническая картина с высокой АГ (среднее АД $126,8$ мм рт. ст. и $115,8$ мм рт. ст. соответственно), массивной протеинурией ($3,6$ г/с и $2,24$ г/с) и, реже, гематурией. При 3 и 4 вариантах ХТН, то есть в группах с изолированным ТИС, клинические проявления были более скудными: протеинурия составляла в среднем, соответственно, $0,78$ г/с и $0,46$ г/с, что было

значимо ниже, чем при 1 и 2 вариантах ($p < 0,02$). АГ и гематурия также были менее выраженными и встречались реже, чем в случаях ХТГ, однако эти различия не были статистически значимыми. По клиническим проявлениям промежуточное положение занимал 5 морфологический вариант, при котором имело место сочетание выраженного ТИС (ТИС 3 ст.) с гломерулосклерозом. Для этого варианта была характерна умеренная протеинурия ($1,3$ г/с) и выраженная АГ (среднее АД 119 мм рт. ст.).

Строгой корреляции между выраженностью клинической картины и частотой быстро прогрессирующего течения ХТН выявить не удалось. Наиболее часто быстрое прогрессирование наблюдалось в случаях сочетания выраженного ТИС с гломерулярной патологией (2 и 5 варианты).

Результаты проведенных исследований позволяют выделить два основных морфологических типа ХТН: гломерулярный (1 тип) и интерстициальный (2 тип), каждому из которых соответствует своя клиническая картина. Если для 1 типа (1 и 2 морфологические варианты) были характерны выраженные протеинурия и АГ и даже (в ряде случаев) гематурия, что полностью согласуется с представлениями о клинике гломерулярного поражения, то скудная клиническая картина, наблюдаемая при 3 и 5 морфологических вариантах, более свойственна тубулоинтерстициальному поражению. Таким образом, создается впечатление, что ХТН может развиваться двумя различными путями: через первичное вовлечение клубочков (ХТГ) и через доминирующее тубулоинтерстициальное поражение, к которому лишь на поздних стадиях может присоединяться вторичный гломерулосклероз. Можно думать также, что 1 и 2 морфологические варианты – последовательные стадии развития первого типа ХТН, тогда как 3, 4 и 5 – являются стадиями второго, интерстициального типа ХТН.

Создается впечатление, что темпы прогрессирования не зависят от характера изначального повреждения трансплантата, то есть от морфологического варианта ХТН, а определяются лишь его стадией. Это предположение подтверждается и при анализе кривых актуаральной выживаемости трансплантатов (АВТ), построенных от момента биопсии. Независимо от предполагаемого пути развития на ранних стадиях ХТН, когда ТИС был выражен лишь умеренно (группы 1 и 3), кривые АВТ практически не различались ($p > 0,5$). Точно так же примерно одинаковыми ($p = 0,8$) были темпы прогрессирования обоих типов ХТН и на их поздних стадиях (группы 2 и 5).

Отсутствие различий в скорости прогрессирования 2 типов ХТН, различающихся клинической и морфологической картинами и, вероятно, имеющих различные механизмы возникновения, позволяет предполагать и одинаковый механизм их прогрессирования через так называемые «адаптивные» сдвиги в ответ на уменьшение почечной паренхимы.