

ЗИБНИЦКАЯ ЛЮДМИЛА ИЛЛАРИОНОВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА**

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор Белобородова Эльвира Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Бодрова Тамара Николаевна

доктор медицинских наук, профессор Зиневич Михаил Викентьевич

Ведущая организация – Новосибирская государственная медицинская академия

Защита состоится «_____» _____ 2002 г. в _____ час.
на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан « 1 » ноября 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

- гломерулонефритом //Сборник трудов областной клинической больницы. Вып. VI. – Томск, 1999. – С. 72-74. Соавт: Новожеева Т.П.
9. О необходимости организации мониторинга почечных заболеваний в зависимости от факторов внешней среды //Экология и рациональное природопользование на рубеже веков. Итоги и перспективы. Материалы международной конференции. Том II. – Томск, 2000. – С. 152-154. Соавт: Москвитина Н.С.
 10. Клинико-морфологическая характеристика хронических гломерулонефритов, протекающих на фоне хронического описторхоза //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. - №12, 13. – С. 44-45. Соавт: Калюжина Е.В., Резниченко Н.Б., Варлакова Н.Н., Шаталова И.Б.
 11. Состояние психо-эмоционального статуса и ваго-симпатического баланса у больных хроническим гломерулонефритом на фоне хронического описторхоза //Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – СПб., 2002. – С. 116-118. Соавт: Калюжина Е.В., Калюжина М.И., Юнеман Н.Г., Суркова Л.Г.
 12. Состояние иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом на фоне описторхозной инвазии //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. - №14, 15. – С. 122-123. Соавт: Калюжина Е.В., Пак Ю.Д., Юнеман Н.Г., Серегина О.А., Суркова Л.Г.
 13. Влияние описторхозной инвазии на течение хронических гломерулонефритов //Там же. – С. 167-168. Соавт: Калюжина Е.В., Медведева Л.М., Юнеман Н.Г., Суркова Л.Г., Серегина О.А.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ГФ – гипертоническая форма
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДНСГ - динамическая нефросцинтиграфия
 ИА – индекс активности
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИМС – изолированный мочевого синдром
 ИС – индекс склероза
 КР – канальцевая реабсорбция
 КФ – клубочковая фильтрация
 МезПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит
 МГН – мембранозный гломерулонефрит
 МПГН – мембранознопролиферативный гломерулонефрит
 НС – нефротический синдром
 НС + АГ – смешанная форма (нефротический синдром с артериальной гипертензией)
 ПУ – протеинурия
 САД – систолическое артериальное давление
 ТИК – тубулоинтерстициальный компонент
 ХГН – хронический гломерулонефрит
 ХО – хронический описторхоз
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
 ЦФ – циклофосфан
 Jg- иммуноглобулины

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблеме прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) уделено большое внимание, поскольку ХГН – иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс интерстиция и канальцев с неуклонно прогрессирующим течением, приводящим к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей постоянной дорогостоящей заместительной терапии (хронический гемодиализ, перитонеальный диализ, пересадка почки) и снижающей качество жизни больных. За последнее десятилетие наблюдается рост числа больных ХГН, составляющих 1-2 % от всех больных терапевтического профиля (Краснова Т.Н., 1999; Gullulu J et al., 1999). Темпы снижения почечных функций неодинаковы у различных больных, поэтому на этапе консервативной терапии важно выявление факторов, влияющих на прогноз заболевания для определения индивидуального плана лечения, что поможет добиться максимальной «почечной выживаемости», и пациентам в большинстве случаев вести активный образ жизни. На прогноз ХГН достоверно влияют наличие артериальной гипертензии, частота обострений заболевания, выраженность протеинурии, наличие полулуний в нефробиоптате, наличие и выраженность тубулоинтерстициальных изменений (Рябов С.И., Ставская В.В., 1990; Ruggenti P. et al., 1998, 2001). Тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) определяет темп ускоренного развития нефросклероза (Ратнер М.Я. и соавт., 1998; Giuseppe D. Et al., 1999; Remuzzi G. Et al., 2000). Наряду с клиническими и морфологическими формами, влияющими на скорость формирования почечной недостаточности, имеют значение иммунные механизмы развития заболевания (Рябов С.И., 1989; Ракитянская И.А., 1992; Бабаева А.Г., 1993; Тареева И.Е., 1996; Ракитянская И.А., Рябов С.И., 2000; Dixon F.J. et al., 1979; Li Y. et al., 1990; Main I.W. et al., 1992; Remuzzi G. et al., 1994; Glassok R. et al., 1996; Littl M.A. et al., 2000).

Актуальность проблемы сочетания ХГН с хроническим описторхозом (ХО) обусловлена широкой распространенностью инвазивности населения в гиперэндемичных регионах, в частности, в Обь – Иртышском бассейне, где инфицированность населения достигает 76 – 100% (Пустовалова В.Я. с соавт., 1996; Локтева И.М., 1997). Нередки случаи сочетания у больных ХГН и ХО, что определенным образом влияет на клинико-морфологическую характеристику гломерулонефрита и, следовательно, на его течение и прогноз. Известно развитие при ХО иммунодепрессии, аллергических реакций, которые способствуют формированию воспалительного процесса (Озерецковская Н.Н., 1979; Кашуба Э.А. и соавт., 1984; Суховой Ю.Г., 1991; Лепехин А.В. и соавт., 1992; Кривцова Л.А., 1993). Следствием этого является образование

антител, способных откладываться на базальной мембране капилляров в органах с интенсивно развитой системой микроциркуляции, таких как легкие, почки (Яблоков Д.Д., 1979; Горленко Л.В., 1996; Voornpuksnavid S. et al., 1992).

В литературе имеются единичные сообщения о сочетании гломерулонефрита и описторхозной инвазии (Шульцев Г.П. и соавт., 1973; Лаптева Г.Ф., 1990; Караваева Л.Г. и соавт., 1997), описаны морфология и патогенез описторхозного васкулита (Глумов В.Я., Урошников А.С., 1985; Ентина П.Я. и соавт., 1987). Данные по клиническому течению, функциональной и морфологической характеристике ХГН, протекающего на фоне ХО, тактике ведения этих больных в литературе отсутствуют.

Цель исследования

Дать клинико-функционально-морфологическую характеристику хронического гломерулонефрита при сочетании его с хроническим описторхозом.

Задачи исследования

1. Представить клиническую картину хронического гломерулонефрита при его сочетании с хроническим описторхозом.
2. Исследовать функциональное состояние почек при различных клинических и морфологических вариантах хронического гломерулонефрита в сочетании с хроническим описторхозом.
3. Изучить морфологическое состояние почек при микст-патологии.
4. Исследовать состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с хроническим описторхозом.
5. Оценить эффект патогенетической терапии у больных с микст-патологией.
6. Изучить влияние дегельминтизации на клиническое и функционально-морфологическое состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с хроническим описторхозом.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале с использованием современных методов диагностики и статистики представлена комплексная клинико-функционально-морфологическая характеристика течения хронического гломерулонефрита на фоне описторхозной инвазии. Продемонстрировано появление тубулоинтерстициальных реакций на ранних этапах развития заболевания у больных с микст-патологией, влияющих на ускоренное развитие нефросклероза. Показано различие в снижении почечных функций у больных с описторхозной инвазией в доазотемическую стадию хронического гломерулонефрита.

Впервые изучена роль описторхозной инвазии в формировании и течении различных клинико-морфологических вариантов хронического

описторхоза.

4. Синдром вторичного иммунодефицита у больных ХГН на фоне ХО характеризуется дисбалансом иммунного гомеостаза, проявляющимся дефицитом Т-лимфоцитов, нарушением иммунорегулирующих субпопуляций, активацией гуморального звена иммунитета с накоплением иммунных комплексов при выраженном ослаблении метаболической активности нейтрофилов.

5. Патогенетическая пульс-терапия циклофосфаном «малыми» дозами с включением в схему лечения иммуномодулятора глимурида и проведения дегельминтизации способствует длительной ремиссии и замедлению темпов прогрессирования нефросклероза у пациентов с ХГН, сочетающимся с описторхозной инвазией.

Практические рекомендации

1. Особенности клинического течения, функционального и морфологического состояния почек при сочетании хронического гломерулонефрита с хроническим описторхозом диктуют выбор лечебной тактики при проведении патогенетической терапии с приоритетным применением циклофосфана в щадящем режиме.
2. Учитывая отягощающее влияние описторхозной инвазии на ряд почечных функций и широкую распространенность хронического описторхоза в Западной Сибири, необходимо при обследовании больных в непрофильных отделениях проводить диагностику этого гельминтоза с целью возможной дегельминтизации.
3. Так как и при хроническом гломерулонефрите, и при хроническом описторхозе имеются нарушения иммунного статуса и доказано формирование вторичного иммунодефицита при сочетанной патологии, поэтому необходимо комплексное лечение с включением современного иммуномодулятора глимурида.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

1. Сухая масса лимфоцитов неинбредных крыс, исследованная в поляризационном микроскопе //Сборник научных трудов «Некоторые механизмы патологических реакций».- Новосибирск, 1981. – С.37-39. Соавт: Козлов Ю.А., Курлов И.О.
2. К становлению нефрологической службы Томской области //Сборник трудов областной клинической больницы. Вып. III. – Томск, 1996. – С. 51-52. Соавт : Калюжина М.И., Юнеман Н.Г.
3. Результаты проспективного наблюдения за результатами цитостатической терапии при первичном хроническом гломерулонефрите //Там же. – С.83-85. Соавт: Милешин В.Г., Юнеман Н.Г.
4. Результаты проспективного наблюдения за эффективностью цитостатической терапии при первичном хроническом гломерулонефрите на фоне описторхоза //Сборник трудов IV Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – СПб., 1997. - С. 156-157. Соавт: Юнеман Н.Г., Милешин В.Г.
5. Эффективность пульс-терапии //Сборник трудов областной клинической больницы. Вып. IV. – Томск, 1997. - С. 36-38. Соавт: Браславская Г.М., Юнеман Н.Г., Шаталова И.Б.
6. Эффективность гипербарической оксигенации у больных хроническим гломерулонефритом //Сборник трудов областной клинической больницы. Вып. V. – Томск, 1998. – С. 149-150. Соавт: Чубис Л.П., Калюжина М.И., Медведова Л.М.
7. Возможность сочетания диабетического гломерулосклероза с гломерулонефритом //Там же. - С. 150-152. Соавт: Юнеман Н.Г., Масалькина Е.Н., Медведова Л.М., Браславская Г.М.
8. Оценка эффективности эднита в лечении больных хроническим

Таблица 7

Динамика функциональных и морфологических показателей у больных ХГН с описторхозной инвазией через 2 года патогенетической терапии и дегельминтизации (M±m)

Показатель	Группа 1				Группа 2	
	больные получавшие ЦФ n=37		больные получавшие ЦФ и билтрицид n=16		больные получавшие ЦФ n=17	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Удельный вес мочи	1018,2 ±2,4	1018,2 ±4,1	1019,6 ±2,6	1018,7 ±3,1	1019,1 ±2,3	1018,6 ±2,1
S креатинина (мкмоль/л)	14,6±2,1		12,4±1,3		9,6±1,8	
S мочевины (ммоль/л)	1,6±0,3		1,0±0,4		1,0±0,3	
S КР (%)	-2,01±0,06 ** ^^		- 1,16±0,04		- 1,14±0,03	
S КФ (мл/мин)	-7,6±0,2** ^^		- 4,8±0,6		- 4,2±0,2	
ДНСГ – Т max (мин)	12,1±0,5 ##	6,8±0,7	7,4±0,5	6,2±0,4	6,6±1,0	5,3±0,7
ДНСГ – Т ½ (мин)	4,6±0,2	4,9±0,3	3,9±0,1	3,9±0,2	3,7±0,3	3,9±0,4
ИА (баллы)	n=37 9,8±0,7 ##	n=26 3,4±0,7	n=16 6,8±0,2 ##	n=11 2,4±0,4	n=17 8,2±0,6 ##	n=7 2,3±0,5
ИС (баллы)	n=37 7,1±1,0	n=26 7,8±1,2	n=16 7,6±0,8	n=11 6,8±0,4	n=17 4,6±0,9	n=7 4,7±0,7

Примечание: достоверность различий показателей - ** - с группой больных после дегельминтизации (p< 0,01); ^^ - со 2 группой (p< 0,01); # - до и после лечения - # - (p< 0,05); ## - (p< 0,01)

Таким образом, для наибольшего лечебного эффекта и длительной стойкой ремиссии у больных ХГН с описторхозной инвазией необходимо комплексное лечение: проведение патогенетической терапии щадящим способом, иммунокоррекции и дегельминтизации.

Выводы

1. Хронический гломерулонефрит при длительной описторхозной инвазии протекает чаще в виде изолированного мочевого синдрома (51%) и гипертонической формы (37%) и реже нефротического синдрома (5%) и смешанной формы (7%) с клиническими проявлениями поражения органов гепатобилиарной системы в виде диспепсического и болевого синдромов.
2. У большинства больных ХГН на фоне ХО имеет место мезангиопролиферативный гломерулонефрит (81%), сопровождающийся наличием васкулита (в 22%), высокой выраженностью склероза интерстиция и тубулярного аппарата почек.
3. При сочетанной патологии ускоряются темпы прироста креатинина, снижения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по сравнению с больными ХГН без хронического

гломерулонефрита и влияние дегельминтизации на эти процессы.

Новым является изучение иммунного статуса больных хроническим гломерулонефритом при сочетании его с хроническим описторхозом. Выявлена выраженная депрессия иммунного гомеостаза у больных с микст-патологией.

Впервые в контролируемом клиническом испытании разработана патогенетическая терапия с применением «малых» доз иммуносупрессора циклофосфана и современного иммуномодулятора глимурита у больных с микст-патологией.

Практическая значимость

Комплексное обследование больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с хроническим описторхозом с помощью современных методов позволяет в полной мере оценить функциональное и морфологическое состояние почек при микст-патологии. Выявленные особенности клинико-функционально-морфологического состояния почек при микст-патологии требуют включения в комплексное лечение патогенетической терапии «малыми» циклофосфана, современного иммуномодулятора, в частности, глимурита и проведение антигельминтной терапии.

Внедрение результатов исследования

Предлагаемая лечебная тактика и методы обследования больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с хроническим описторхозом внедрены в лечебную работу отделения нефрологии областной клинической больницы г. Томска, включены в материалы лекционного курса и практических занятий на кафедрах терапии ФПК и ППС, госпитальной терапии СГМУ, военно-медицинского института при СГМУ.

Получено положительное решение на выдачу патента «Способ лечения хронического гломерулонефрита» № госрегистрации 200119013/14 (020178) от 09.07.2001 года.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. Течение хронического гломерулонефрита при длительной описторхозной инвазии протекает более быстрыми темпами прироста креатинина, падением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.
2. Хронический гломерулонефрит в сочетании с хроническим описторхозом протекает с синдромом вторичного иммунодефицита.
3. Патогенетическая терапия больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с хроническим описторхозом с включением в комплекс лечения пульс-терапии «малыми» дозами циклофосфана, современного иммуномодулятора глимурита и дегельминтизации способствует длительной ремиссии и замедлению темпов формирования нефросклероза.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на заседании областного научно-практического общества терапевтов (Томск, 1999); на областном Дне терапевта в областной клинической больнице (Томск, 2000); на 9 и 10 научно-практической конференции «Современные достижения гастроэнтерологии» (Томск, 2001, 2002), на проблемной комиссии по внутренним болезням (Томск, 2002).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя использованной литературы, включающего 127 отечественных и 128 иностранных источников. Объем работы составляет 151 страницу машинописного текста, в том числе 16 таблиц и 20 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Э.И. Белобородова) Сибирского государственного медицинского университета (ректор - член-корреспондент РАМН, профессор В.В. Новицкий), на базе отделения нефрологии областной клинической больницы г. Томска (главный врач – заслуженный врач РФ Б.Т. Серых).

Пациенты наблюдались в нефрологическом отделении ОКБ г. Томска с 1992 по 2001 год. Для изучения влияния описторхозной инвазии на течение ХГН, нами проведена комплексная оценка патологического процесса, включающая клинико-лабораторные, морфологические данные, состояние иммунитета, функцию почек в зависимости от клинико-морфологической формы у 100 больных первичным ХГН (1 группа), имеющих длительную описторхозную инвазию – у 81% больных более 10 лет и у 19% более 5 лет. Группу сравнения составили 30 больных ХГН без ХО (2 группа). В обеих группах преобладали мужчины (в 1 группе – 68%, во 2 группе – 63,3%). Для суждения о состоянии иммунного статуса обследовано 40 больных хроническим описторхозом (3 группа) с длительной описторхозной инвазией. У всех больных степень описторхозной инвазии была низкой. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту с пациентами основной группы и не имеющих на момент обследования хронических заболеваний.

Критерием отбора была доазотемическая стадия заболевания (классификация по С.И. Рябову и Б.Б. Бондаренко (1975). Диагностика и статистический анализ клинических синдромов проводились по классификации, предложенной И.Е. Таревой (1988). У всех больных

Таблица 6

Динамика клинико – лабораторных показателей и иммунограммы основной группы в процессе лечения больных ХГН глимуридом и глимуридом через 2 года (M±m)

Показатели	Исследуемые больные 1 группы					
	Больные получавшие ЦФ и глимурид n=20		больные получавшие ЦФ, глимурид и билтрицид n=16		Больные получавшие ЦФ n=17	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лимфоциты (абс.)	1,50±0,09	1,77±0,05 *	1,56±0,07	1,84±0,09 *	1,52±0,06	1,54±0,04
CD2 x 10 ⁹ /л	0,92±0,06	1,01±0,05 **	0,82±0,05	1,12±0,06 **	0,84±0,04	0,98±0,07
CD3 x 10 ⁹ /л	0,61±0,04	0,86±0,05 **	0,62±0,05	1,02±0,07 **	0,62±0,04	0,75±0,07
CD4 x 10 ⁹ /л	0,62±0,02	0,84±0,05 *	0,68±0,05	0,81±0,01 *	0,66±0,07	0,71±0,04
CD8 x 10 ⁹ /л	0,48±0,04	0,47±0,03	0,45±0,04	0,44±0,02	0,46±0,04	0,49±0,04
CD4/C D8 x 10 ⁹ /л	1,29±0,02	1,79±0,04 **	1,51±0,02	1,84±0,01 **	1,43±0,02	1,45±0,03
CD72x 10 ⁹ /л	0,35±0,02	0,24±0,03 **	0,36±0,09	0,25±0,01	0,34±0,04	0,32±0,03
JgM (г/л)	1,67±0,14	1,41±0,22 *	1,58±0,13	1,36±0,20	1,67±0,11	1,61±0,21
JgG (г/л)	15,55±1,10	11,94±1,30 *	15,43±1,20	10,40±1,20 **	14,86±0,90	11,40±1,20 *
JgA (г/л)	3,24±0,30	2,96±0,20 **	3,21±0,07	2,99±0,06 *	3,25±0,45	3,13±0,12
JgE (мг/мл)	54,34±1,12	49,01±2,13 *	56,21±2,01	42,18±1,90 **	54,14±2,11	53,28±4,03
ЦИК (ед.)	96,40±5,10	76,20±2,90 **	97,30±2,70	75,41±3,00 **	94,41±1,16	88,14±4,13
НСТ спонт. (%)	9,92±0,80	11,80±0,70	9,84±1,12	10,41±1,12	9,89±1,13	9,91±1,12
НСТ стимул. (%)	15,22±1,11	26,20±2,09 **	15,13±2,83	24,70±1,41 **	15,40±1,71	18,70±1,40

Примечание: достоверность различий показателей до и после лечения.

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

У пациентов, которым проведена дегельминтизация достоверно замедлялись темпы падения клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции. Также отмечено снижение ИС (таблица 7).

результатам повторных нефробиопсий у 26 из 31 (83,9%) и 6 из 7 (85,7%) больных 1 и 2 групп соответственно: уменьшились гиперцеллюлярность клубочков, клеточная инфильтрация, значительно уменьшилась мезангиальная пролиферация, отсутствовали интерпозиция мезангиального матрикса и полулуния. В контрольных нефробиоптатах не обнаружено явлений васкулита. Стабилизация морфологической картины была у 1 (3,2%) и 1 (14,3%) пациентов 1 и 2 групп соответственно. У 4 пациентов 1 группы (12,9%) сохранялась морфологическая активность, что заставило продолжить активное ведение в течение 3-го года. У 2 (28,6%) пациентов 2 группы отмечалась регрессия ТИК. У больных ХГН с описторхозной инвазией стабилизация стромальных изменений была у 24 (77,4%) больных, а у 7 (22,6%) больных склеротические процессы в строме, канальцах и сосудах нарастали.

Для коррекции иммунной недостаточности и повышения эффективности патогенетической терапии у 36 больных основной группы нами применен иммуномодулятор глимурид, обладающий выраженным стимулирующим действием в отношении основных клеточных популяций, участвующих в противоинфекционном и противоопухолевом иммунном ответе. Глимурид рекомендован к клиническому применению Комиссией по препаратам природного происхождения Фармакологического государственного комитета МЗ РФ для лечения заболеваний, сопровождающихся угнетением иммунитета в качестве БАД (№ 135 от 11.11.1997) и сертифицирован в Институте питания РАМН (№ 7772.09.916.П.04 809.11.97 от 27.11.1997 г.). Глимурид, содержащий в одной капсуле 0,1 мг активного вещества (β -гептилгликозид – МДП) назначался в виде биологически активной добавки к пище по 1 капсуле утром натощак в течение 10 дней перед пульсовым введением ЦФ с повторными курсами через 5 месяцев. У больных с применением иммуномодулирующего лечения в течение 2 лет отмечено достоверное увеличение CD4, иммунорегуляторного индекса, снижение JgA, JgM и уровня ЦИК. Значительно повысилась активность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (таблица 6). В течение 2 лет агрессивной терапии у этих пациентов не было простудных заболеваний и интеркуррентных инфекций.

С целью уточнения целесообразности дегельминтизации и ее влияния на функциональное состояние почек у больных ХГН с описторхозной инвазией в доазотемической стадии нами проведено лечение у 16 человек билтрицидом по традиционной («ночной») методике в дозе 60 мг/кг массы тела через год после начала патогенетической терапии без дополнительной коррекции лечения ХГН. Осложнений лечения не было. Дегельминтизация проводилась 16 пациентам МезПГН с явлениями диффузного васкулита в нефробиоптатах.

исключен вторичный гломерулонефрит в рамках системных заболеваний соединительной ткани, в том числе геморрагического васкулита; специфических инфекционных процессов; заболеваний печени вирусной этиологии, паранеопластическая нефропатия; исключены урологические заболевания (бактериальная инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, нефроптоз и другие состояния, приводящие к нарушению уродинамики); исключена вазоренальная артериальная гипертензия.

Чтобы нивелировать морфологические инволютивные изменения в почечной ткани и склеротические процессы, обусловленные длительностью заболевания, течение ХГН изучалось у лиц молодого возраста – 50% больных было до 20 лет и 38% от 21 до 30 лет (средний возраст $22,4 \pm 0,7$ года) и с небольшой давностью ХГН – средняя давность заболевания до момента биопсии почки составила $2,2 \pm 0,2$ года. Средний возраст пациентов во 2-й группе был $23,0 \pm 1,2$ года и средняя давность заболевания $2,5 \pm 0,3$ года.

Больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в нефрологической практике, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование, клинический анализ крови и мочи, подсчет количества лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи по А.З. Нечипоренко, анализ суточной экскреции белка, исследовалась структура эритроцитов мочевого осадка по Birch et Fairley (1979). Всем пациентам проведены ультразвуковые исследования почек, органов брюшной полости и сердца на аппарате COMBISON 530 (Австрия), экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, выполнена зонограмма почек. Для уточнения степени гипертензивной ангиопатии сетчатки исследовалось глазное дно.

Всем больным и лицам контрольной группы определялись общий белок крови (г/л) биуретовым методом, белковые фракции (%) электрофорезом на ацетатцеллюлозе, холестерин (ммоль/л) по методу Siedel J et al. (1983), бета-липопротеиды (ед)- липазным методом (Wahlfeld A.W., 1984). Концентрацию мочевой кислоты в крови и в моче определяли ферментативным уриказным методом с помощью набора реактивов фирмы «Boehringer» (Германия). Исследовались СРБ (баллы), АСЛО (МЕ/мл).

Свертываемость крови определялась по Сухареву, определялись АЧТВ (сек), длительность кровотечения (мин), тромбоциты ($\times 10^4$ /л) протромбиновый индекс (%) методом Квика, фибриноген (г/л) по Рутберг, фибриноген В (+), этаноловый тест (+).

У всех пациентов ХГН, 40 больных ХО и у здоровых лиц контрольной группы изучены показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучался с использованием набора моноклональных антител. Субпопуляции CD2, CD3, CD4, CD8, CD72 лимфоцитов периферической крови определяли флуоресцентным методом

с использованием люминесцентного микроскопа (микроскоп ЛЮОММ-Р 36 ЛОМО) по свечению красителя.

Изучение гуморального звена иммунитета - иммуноглобулинов (Jg) А, G и М (г/л) и Е (мг/мл) проводилось методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. (1965) с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов и стандарта.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) изучали методом осаждения полиэтиленгликолем (м.м. 6000) на боратном буфере (ph – 8,4) по методу I. Rizzo et al. (1979).

Для исследования кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов использовался НСТ-тест.

Всем больным выполнена чрескожная диагностическая биопсия почки по методу R.M. Kark (1956) с дополнительным ультразвуковым контролем по методу D.A. Wiseman и соавт. (1990). Полученный при биопсии почки материал фиксировался в буферном растворе формалина (40% формалин – 100 г, натрий одноосновный – 6 г, натрий двухосновный фосфорнокислый – 13,5 г, вода дистиллированная – 900 г, ph = 7,0), проводился через спирты и заливался в парафин. Срезы толщиной 6 мкм, выполненные на санном микротоме, окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, по Вейгеру, серебрение по Джонсу-Моури, ШИК-реакция, трихромокарма.

Морфологический вариант нефрита определялся по классификации В.В. Серова (1977). Для оценки морфологической активности и хронизации (склероза) использовался полуколичественный метод (Краснова Т.Н., 1991, Т.И. Раздолькина и соавт., 1994; Grcevska et al., 1998; Velickovic Lj. et al., 1995; Polenakovic G. et al., 1998) с подсчетом индекса активности (ИА) и индекса склероза (ИС). ИА определялся как сумма признаков активности по следующим критериям: интракапиллярная инфильтрация, наличие полулуний, мезангиальная пролиферация, пролиферация эндотелия, нейтрофильная инфильтрация, наличие депозитов, кариорексис, наличие тромбоцитов в клубочках. ИС включал: сморщенные клубочки, степень склероза и гиалиноза клубочков, наличие синехий, перигломерулярный склероз, перигломерулярный гиалиноз, очаговый или диффузный склероз стромы, атрофия канальцев, склероз мезангиального матрикса. Выраженность признаков активности и склероза оценивалась в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 балл - минимальные изменения, 2 балла – умеренные, 3 балла – максимальные изменения. Суммарный балл ИА и ИС получали перемножением признака на степень его проявления в диапазоне от 0 (отсутствие признака) до 24 (8 признаков х на 3 балла).

Функция почек оценивалась по показателям удельного веса мочи, уровню мочевины и креатинина крови, данным экскреторной урографии и динамической нефросцинтиграфии. Азотемия определялась по уровню мочевины (ммоль/л) методом Neumann et al. (1977), креатинина (мкмоль/л) методикой Iaffe с диспротеинизацией. Клубочковая фильтрация (КФ) оценивалась по клиренсу креатинина (мл/мин),

1995) и гепатотоксичностью ЦФ с другой стороны. Учитывая это, мы применяли относительно невысокие дозы ЦФ, но увеличивали кратность пульсов при высокой клинико-морфологической активности гломерулонефрита.

Для профилактики гепатотоксического эффекта ЦФ применялись гепатопротекторы – эссенциале по 5 мл внутривенно при каждой пульс-терапии. Для профилактики побочных действий ЦФ (геморрагического цистита) увеличивалась водная нагрузка до 3 л/сутки. Мы использовали введение ЦФ в накопительный период в суммарной дозе 6 – 7 г (по 200 мг внутримышечно ежедневно или по 800 – 1000 мг внутривенно 1 раз в 7 – 10 дней), затем по модифицированной схеме Стейнберга – пульсовое введение ЦФ в дозе 10 мг/кг массы тела больного 1 раз в месяц в течение полугодия, затем 1 раз в 2 месяца, всего 15 пульсов за 2 года лечения в суммарной дозе 14 – 16 – 20 г.

У 11 пациентов с НС и АГ применялась 4-х компонентная схема лечения по Р. Kincaid-Smith, у 1 больного со смешанной формой МПГН из-за высокого ИС – 14 баллов, применялась 3-х компонентная терапия (ЦФ + гепарин + дипиридамол). Затем больные переводились на выше описанную схему лечения. При выявлении периваскулярного и очагового или диффузного ангиосклероза у больных с ИМС применялись ингибиторы АПФ в небольших дозах – 2,5 – 5 мг/сутки с нефропротективной целью.

В процессе лечения проводился динамический контроль показателей крови, мочи, суточной протеинурии, креатининемии, белкового спектра крови, билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТ, тимоловой, щелочной фосфатаз после каждого пульсового лечения.

У больных с сочетанной патологией (ХГН+ХО) отмечена высокая эффективность вышеописанного способа лечения: клинически проявилось положительной динамикой синдрома АГ с уменьшением потребности в гипотензивных препаратах у 21 (65,6%) больных, нормализацией АГ у 11 (34,4%), положительной динамикой ИМС в виде уменьшения протеинурии и эритроцитурии, отсутствием рецидивов НС. Положительное действие терапии было сопоставимо в обеих группах.

В то же время побочные действия ЦФ чаще регистрировались у больных ХГН с ХО в виде преходящих гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота) - в 94,3%, повышение уровня общего билирубина – 20,75%, лейкопении – 7,5%, преходящая алопеция – у 22,6%, анемии у 5,7% больных. Нарастание асимптоматической бактериурии отмечалось у 77,4% больных с микст-патологией (p<0,01).

Через 2 года патогенетической терапии морфологический контроль проведен у 38 (54,3%) пациентов обеих групп. Клиническое улучшение течения ХГН коррелировало с морфологическими данными по

У больных с микст-патологией выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, а в тесте стимуляции такие изменения зарегистрированы во всех группах.

При анализе гуморального иммунитета выявлено повышение уровня сывороточного JgA у больных в группах с микст-патологией в 1,4 раза и хроническим описторхозом, в то время как во 2-й группе он был сопоставим со здоровыми.

Преимущественные изменения гуморального звена иммунитета касались количественного содержания JgG, JgM и JgE у больных ХГН с ХО: выявлено статистически достоверное повышение этих классов иммуноглобулинов. Эта же закономерность прослеживалась в группе больных с ХО. Нарушение иммунного гомеостаза у больных ХГН с описторхозной инвазией коррелировало с клиническими признаками иммунодефицита: частыми рецидивирующими вирусными заболеваниями, склонностью к аллергическим реакциям, наличием хронического очага инфекции.

С помощью дискриминантного анализа нами доказаны 5 независимых факторов, связанных со степенью снижения функции почек у больных с ХО: стаж заболевания, ИС, S креатинина, S КФ, S канальцевой реабсорбции (таблица 5).

Таблица 5

Классификационные функции больных с хроническим
гломерулонефритом

Показатель	1 группа	2 группа
Стаж заболевания	0,0074	0,0333
ИС	0,6380	0,2752
S креатинина	2,5667	1,8727
S КФ	-0,1044	-0,0076
S КР	- 0,0032	- 0,0012
Константа	- 21,9091	- 13,6635

Примечание: значение статистики лямбда Уилкса составило 0,477; F = 33,91; p<0,001.

Апостериорная точность классификации в среднем при анализе указанных показателей в нашем исследовании составила 96,2%.

Учитывая выраженные побочные влияния иммуносупрессоров, в частности, известный эффект глюкокортикоидов усиливать склеротические процессы в почках, препаратом выбора, как видно из нашего исследования, у больных ХГН с описторхозной инвазией остается циклофосфан (ЦФ). Терапия иммуносупрессорами запрограммирована на высокий риск побочных эффектов в силу связанных с ХО аллергизацией, иммунодефицитом, частыми воспалительными поражениями гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта с одной стороны (Лепехин А.В. и соавт., 1992; Белобородова Э.И., 1994; Пальцев А.И.,

канальцевая реабсорбция (КР)(%) в пробе Реберга-Тареева.

Суммарную и отдельную функцию почек определяли радионуклидным методом – динамической нефросцинтиграфией с помощью радиофармпрепарата с канальцевой нефротропностью – ¹³¹Иод-гиппурана на гамма – камере OPEN DIACAM (фирма «Siemens», Германия). Количественная оценка кривых проводилась по показателям Tmax (мин) - времени максимального накопления радиофармпрепарата и T1/2 (мин)- периоду полувыведения.

Скорость прогрессирования ХГН оценивали по средней скорости прироста (S) креатинина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л) – времени от момента обследования (биопсии почки) в течение 3 лет, рассчитывали делением разницы показателей креатинина (мкмоль/л) на 3-й, 2-й год исследования и первоначального на прошедший период времени (Klahr S. et al., 1994). Так же изучали темпы снижения (S) клубочковой фильтрации (мл/мин) и канальцевой реабсорбции (%).

Диагноз описторхоза подтверждался овоскопическим методом исследования кала (по Столлу), исследованием желчи, серодиагностикой, химико-седиментационным методом. У всех больных 1 группы и у 40 больных ХО (3 группа) была выявлена низкая степень инвазии – в среднем 36±10 яиц и 34±9 яиц в 1 грамме фекалий соответственно.

Иммуносупрессивную терапию (циклофосфан и/или преднизолон) получали 53 (53%) пациента 1 группы и 17 (56,6%) больных 2 группы в стадии клинико-морфологического обострения гломерулонефрита. 36 больным 1 группы с активным процессом ХГН назначался иммуномодулятор глимурид и 16 больным из них проведена дегельминтизация через год от начала патогенетической терапии (рисунок 1).

Всем больным проводилась базисная терапия антиагрегантами (дипиридамом), гипотензивными препаратами (ингибиторы АПФ в монотерапии или в сочетании с другими группами – антагонисты кальция, В-блокаторы, мочегонные препараты).

Всем пациентам в динамике через 2 года проводилось обследование в полном объеме (клинико-лабораторный, иммунологический и у 38 больных морфологический контроль).

Статистический анализ полученных цифровых данных проводился с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона, Ньюмена-Кейсла, критерия Фишера, χ^2 и критерия Z, расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена при помощи пакетов статистических программ (STATISTICA for Windows 5.0 StatSoft, Ink., 1995; БИОСТАТИСТИКА 4.03, 1998). Количественные данные представлены в виде M±m (среднее ± стандартная ошибка среднего), качественные – в виде доли выборочной совокупности.

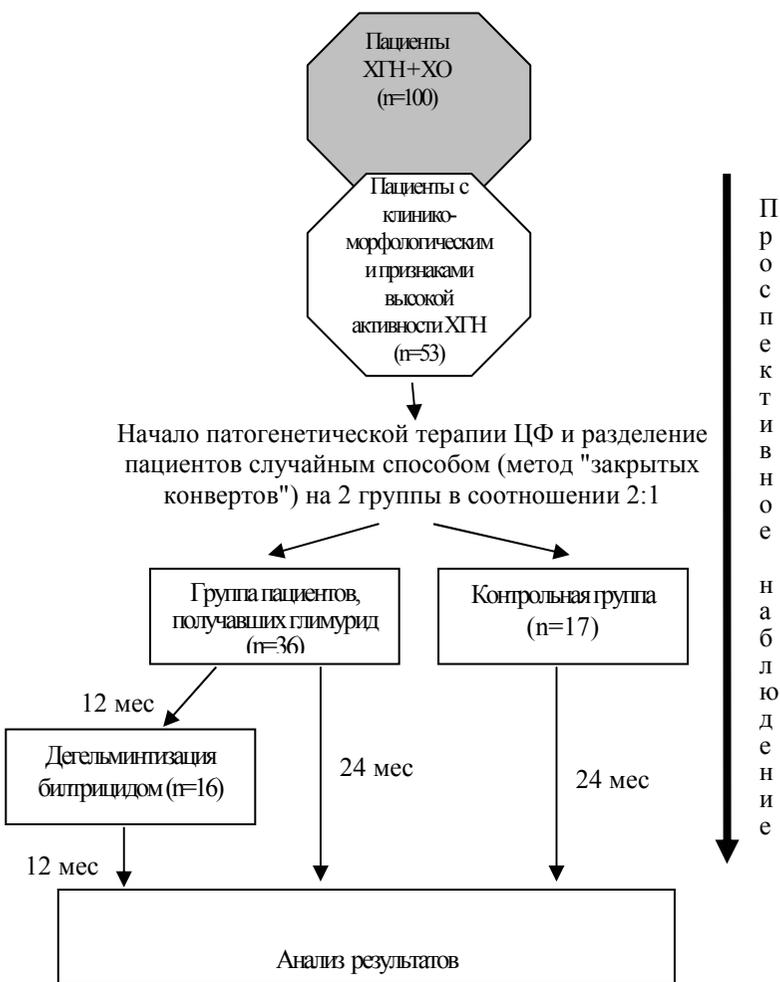


Рис. 1. Дизайн 2-летнего открытого рандомизированного исследования эффективности глимурида

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов обеих групп достоверных различий в жалобах не отмечалось, однако у больных 1 группы в 5 раз чаще был субфебрилитет, в 6 раз чаще боли в суставах. Обращала на себя внимание склонность к простудным заболеваниям у 98% пациентов и аллергические реакции, выявленные у 28% больных ($p<0,01$). Признаки желудочной диспепсии (тошнота, рвота, горечь во рту, отрыжка, изжога, снижение аппетита) выявлены у 36% больных с микст-патологией, болевой синдром в правом

здоровыми – в среднем $65,11\pm 4,84$ ед. ($p<0,05$). В 3 группе больных уровень ЦИК также был повышенным – в среднем $105,24\pm 4,13$ ед.

Таблица 4

Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом при сочетании с хроническим описторхозом ($M\pm m$)

Показатель	1 группа n=100	2 группа n=30	3 группа n=40	Здоровые n=25
Лейкоциты ($\times 10^9$)	$5,28\pm 0,34$ *	$5,61\pm 0,48$	$5,44\pm 0,37$	$6,21\pm 0,14$
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$1,51\pm 0,08$ *	$1,57\pm 0,07$	$1,81\pm 0,12$	$2,12\pm 0,18$
CD2 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,86\pm 0,13$ *	$0,92\pm 0,12$	$1,24\pm 0,10$ ^	$1,54\pm 0,12$
CD3 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,59\pm 0,11$ *	$0,82\pm 0,15$	$1,12\pm 0,09$ ^	$1,42\pm 1,12$
CD4 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,62\pm 0,10$ **	$0,74\pm 0,15$ **	$0,57\pm 0,10$ **	$0,85\pm 0,11$
CD8 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,44\pm 0,10$ ** #	$0,56\pm 0,10$ **	$0,45\pm 0,09$ **	$0,42\pm 0,10$
CD4/CD8	$1,41\pm 0,09$ *	$1,32\pm 0,05$ *	$1,30\pm 0,08$ *	$2,01\pm 1,07$
CD72 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,36\pm 0,08$	$0,26\pm 0,11$	$0,53\pm 0,04$	$0,26\pm 0,07$
Jg A (г/л)	$3,25\pm 0,43$	$2,83\pm 0,33$	$3,02\pm 0,08$	$2,31\pm 0,07$
Jg M (г/л)	$1,67\pm 0,24$ *#	$1,44\pm 0,09$ ^#	$2,23\pm 0,07$ *	$1,37\pm 0,11$
Jg G (г/л)	$15,86\pm 0,35$ *	$8,75\pm 0,25$ *^#	$16,12\pm 1,32$ *	$12,43\pm 1,21$
Jg E (мг/мл)	$55,34\pm 1,13$ *#	$44,23\pm 2,12$ ^#	$62,13\pm 4,42$ *	$41,42\pm 2,31$
ЦИК (усл. ед.)	$97,12\pm 4,56$ *	$65,11\pm 4,81$ ^ #	$105,24\pm 4,13$ *	$72,41\pm 2,81$
НСТ спонт. (%)	$9,92\pm 1,11$ *	$11,06\pm 1,01$	$10,11\pm 0,93$	$14,84\pm 1,12$
НСТ стим. (%)	$15,02\pm 0,21$ *	$16,41\pm 1,01$ *	$16,41\pm 1,01$ *	$28,13\pm 2,83$

Примечание. Статистическая достоверность ($p<0,05$) различий со значением параметра, зарегистрированным :

* - здоровых лиц; ^ - пациентов 1 группы; # - больных 3 группы.

ИА и ИС имели высокую степень взаимокорреляции (рисунок 7). Это свидетельствует о том, что у больных ХГН с описторхозной инвазией активный воспалительный процесс уже на ранних стадиях заболевания идет параллельно с нарастанием склеротических процессов в почечной ткани, преимущественно за счет ТИК и сосудистого компонента.

Как известно, при ХГН снижение уровня КФ коррелирует, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных, а не гломерулярных повреждений и в большей степени определяют исход заболевания в ХПН (Guserre D. et al., 1999). У больных ХГН с описторхозной инвазией ИС имел высокую корреляцию с САД ($r_s = 0,21$, $p = 0,031$), ДАД ($r_s = 0,30$, $p = 0,002$), S КФ ($r_s = -0,30$, $p = 0,002$), а также с такими показателями, отражающими канальцевую функцию в тесте с ^{131}I -гиппураном, как Tmax ($r_s = 0,35$, $p = 0,0004$) и T1/2 ($r_s = 0,33$, $p = 0,0008$).

$$r = ,56 \quad (p < 0,001)$$

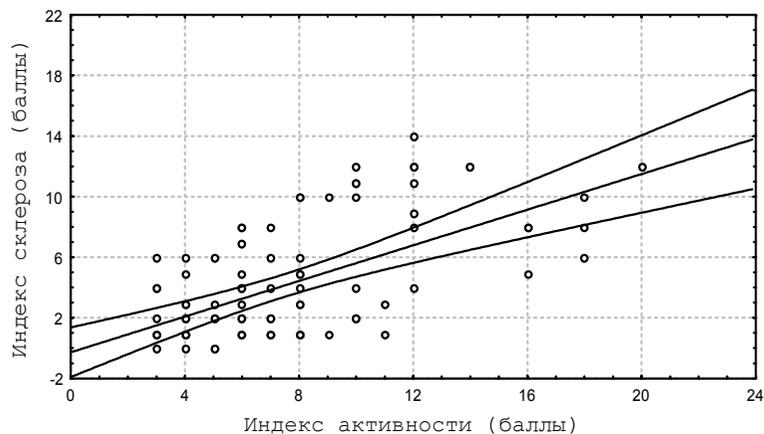


Рис. 7. Линейная регрессионная модель и график зависимости индекса склероза от активности гломерулонефрита, протекающего на фоне хронического описторхоза ($ИС = -0,049 + 0,603 \times ИА$)

При анализе состояния иммунного гомеостаза у больных с сочетанной патологией выявлено снижение содержания CD2, CD3, CD4 и повышение субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD8 (таблица 4). Эти изменения носили однонаправленный характер в обеих группах, но у больных с микст-патологией были более выражены. Более выраженная депрессия Т-лимфоцитов с морфогенетической функцией определяет замедление репаративных процессов в почечной ткани у больных ХГН с описторхозной инвазией и, следовательно, прогноз. При анализе количества CD72 выявлено увеличение их содержания в периферической крови у больных с микст-патологией – $0,36 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, во 2 группе этот показатель не отличался от здоровых, а в 3 группе средний уровень CD72 составил $0,53 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$. Описторхозная антигенемия у больных ХГН с ХО обуславливала повышение ЦИК в среднем до $97,12 \pm 4,56$ ед., что достигало статистической разницы по сравнению со здоровыми, в то время как у больных 2 группы уровень ЦИК был снижен по сравнению со

подреберье интермиттирующего характера был у 68%. У всех пациентов верифицирован хронический некалькулезный холецистит вне обострения. Невротические расстройства – раздражительность, беспокойство, нарушение сна отмечались у 16% больных.

У 27% больных 1 группы регистрировалась эозинофилия (до 9%), также отмечалось уменьшение уровня лейкоцитов крови по сравнению со здоровыми – в среднем $5,46 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) и лимфоцитов – в среднем $1,51 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,92$). У пациентов 2-й группы эти показатели не отличались от здоровых.

Преобладающей клинической формой ХГН у больных с микст-патологией был изолированный мочевого синдром (ИМС) – у 51%, который манифестировал макрогематурией у 26 (51%) человек, из них дизурия была у 8 (30,8%). Отечный синдром выявлялся у 32 (62,8%) с ИМС. Болевой синдром в поясничной области преходящего характера, на который больные внимания не обращали, диагностирован у 18 (35,3%) больных. Транзиторная артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась у 18 (35,1%) больных, что коррелировало с выявленными морфологическими изменениями: очаговым периваскулярным склерозом и гиалинозом артериол, продуктивным васкулитом артериол и капилляров слабой и умеренной степени выраженности. Во 2-й группе дебютом заболевания чаще гипертоническая форма (ГФ) – в 50% случаев, ИМС проявился у 12 (40%) больных.

В 37 (37%) случаях у больных с сочетанной патологией ХГН манифестировал нефритическим синдромом: появлением АГ и мочевым синдромом нефритического характера. Показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в обеих группах были сопоставимы: САД в 1 группе в среднем $161,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. и во 2 группе $158,6 \pm 3,8$ мм рт. ст.; ДАД $106,1 \pm 4,2$ мм рт. ст. и $99,8 \pm 5,2$ соответственно. У больных ХГН с описторхозной инвазией при этой клинической форме чаще выявлялась протеинурия (ПУ) пренефротического уровня – в 9 (24,3%) случаях, что сказалось на повышении средней суточной ПУ – $1,56 \pm 0,23$ г против $0,84 \pm 0,19$ г во 2-й группе.

В дебюте заболевания нефротический синдром (НС) был у 11 (11%) пациентов 1 группы, причем у 7 он развился с тяжелой АГ-смешанная форма ХГН (НС + АГ): САД в среднем было $171,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. и ДАД – $112,1 \pm 3,8$ мм рт. ст. Во 2 группе нефротическая форма ХГН была у 3 (10%) больных. Лабораторные показатели в обеих группах носили однонаправленный характер, однако в случае ХГН с описторхозной инвазией отмечено более тяжелое течение НС: гипопротейнемия составила в среднем $42,82 \pm 1,27$ г/л, гипоальбуминемия – в среднем $23,64 \pm 1,61$ г/л, гиперхолестеринемия достигала в среднем $8,86 \pm 0,48$ ммоль/л, гиперфибриногенемия – $5,82 \pm 0,46$ г/л, суточная ПУ – $11,5 \pm 1,7$ г. Статистической межгрупповой разницы лабораторных показателей симптомокомплекса НС не выявлено, возможно, из-за

небольшого количества наблюдений. У больных с сочетанной патологией (1 группа) выраженность мочевого синдрома была достоверно тяжелее по таким параметрам, как суточная протеинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия (рисунок 2).

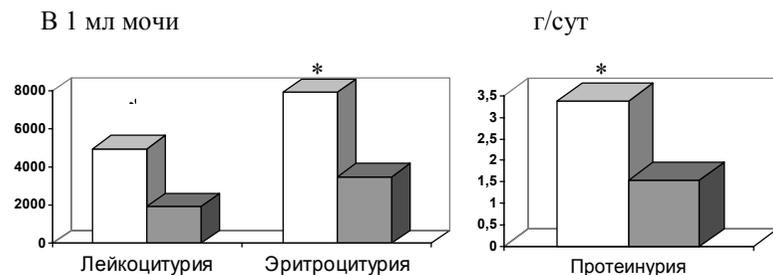


Рис. 2. Выраженность мочевого синдрома у пациентов 1-й группы (светлый столбик) и 2-й группы (темный столбик)

* - различия с показателем во 2-й группе достоверны ($p < 0,05$)

Большой интерес представляет выявленная нами достоверно значимая лейкоцитурия у пациентов 1 группы, сопровождающаяся бактериурией у 24% больных с ИМС, 28% больных ГФ и 56% с НС и в большинстве своем была представлена сапрофитной микст-флорой (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus subspetium*) с небольшим общим микробным числом - менее 10000 КОЕ/мл., что, по нашему мнению, свидетельствует о снижении местной резистентности почечной ткани и дисбиозе у этих больных.

Интересным представляется более выраженное нарушение уратного гомеостаза у больных ХГН при описторхозной инвазии. Суточная урикозурия снижалась у больных 1 группы при всех клинических формах: минимально при латентном нефрите - до $611,0 \pm 12,5$ мг/сутки и максимально у больных со смешанной формой - до $434,5 \pm 13,8$ мг/сутки, причем при ГФ и НС заболевания уровень мочевой кислоты мочи был достоверно ниже, чем во 2-й группе. У больных ХГН без гельминтоза суточная экскреция мочевой кислоты была ниже по сравнению со здоровыми при гипертонической и нефротической формах заболевания. Гиперурикемия выявлена у больных с ГФ и НС в обеих группах, но у больных с сочетанной патологией носила более выраженный характер - до $0,42 \pm 0,01$ ммоль/л при ГФ и $0,48 \pm 0,03$ ммоль/л при НС ($p < 0,05$). Нарушение пуринового обмена у пациентов ХГН с описторхозной инвазией имело морфологическое обоснование в нашем исследовании - степень дистрофических процессов и атрофии эпителия проксимальных канальцев у этих больных значительно превышала по выраженности и распространенности ($p < 0,05$). Степень урикозурии коррелировала с морфологическим индексом склероза ($r_s = 0,26$, $p = 0,032$).

Наличие описторхозной инвазии влияло на снижение суммарной

инфильтрацией, в то время как ТИК во 2-й группе регистрировался всего у 3 больных. Склероз приносящих артериол выявлен у 90,1% больных 1-й и 50% больных 2-й группы. Продуктивный васкулит артериол был у 5 (45,5%) больных 1 группы.

Морфологические изменения при МГН были сопоставимы у пациентов обеих групп. Продуктивный васкулит встретился в 2 (40%) нефробиоптатах 1 группы.

У больных ХГН с описторхозной инвазией в 3 (3%) случаях при ИМС верифицированы преимущественно сосудистые изменения: слабо- и умеренно выраженный продуктивный васкулит артериол, капилляров, сопровождающийся периваскулярным склерозом, очаговым склерозом интерстиция. Клубочки при этом были нормальных размеров, в единичных клубочках отмечалась незначительная сегментарная мезангиальная пролиферация при сохранных базальных мембранах. Феномен продуктивного васкулита диагностирован у 22 (22%) больных с сочетанной патологией, причем он регистрировался чаще по мере утяжеления клинической и морфологической картины нефрита. Продуктивный васкулит у больных ХГН при ХО, вероятно, развивается вследствие хронических иммунопатологических реакций на фоне длительной и сложной антигенемии. Данные нашего исследования согласуются с работами В.Я. Глумова и соавт. (1985), П.Я. Ентина и соавт. (1987) о формировании васкулита у больных с ХО.

Средний ИА у больных ХГН с описторхозной инвазией был достоверно выше только у больных с ГФ (таблица 3). ИА у больных с микст-патологией повышался за счет большего количества диффузных форм ХГН, увеличения мезангиального матрикса, наличия васкулита.

Таблица 3

Индекс морфологической активности и склероза у больных хроническим гломерулонефритом ($M \pm m$)

	ИМС		ГФ		НС		НС+АГ
	1 группа n=51	2 группа n=12	1 группа n=37	2 группа n=15	1 группа n=5	2 группа n=3	1 группа n=7
ИА	4,2 ± 0,8	3,6 ± 0,5	8,9 ± 0,9 *	5,1 ± 0,7	12,4 ± 1,4	9,1 ± 1,0	12,6 ± 1,2
ИС	6,4 ± 1,0 *	2,9 ± 0,8	7,9 ± 0,7 *	3,1 ± 0,5	8,8 ± 0,9 *	4,1 ± 0,7	8,3 ± 1,5

Примечание: * - достоверность критерия в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Наиболее значимыми были различия в ИС: у больных с сочетанной патологией был выше при всех клинических и морфологических формах, в среднем составил $7,6 \pm 0,7$ баллов против $3,4 \pm 0,3$ баллов в группе сравнения. Причем у больных 1-й группы (ХГН с ХО) ИС повышался как за счет склероза в клубочках (склероз мезангиального матрикса, наличия синехий, сморщенных клубочков, склероз и гиалиноз клубочков, перигломерулярный склероз), так, и в большей степени, за счет более выраженного склероза интерстиция, канальцев и сосудов почки.

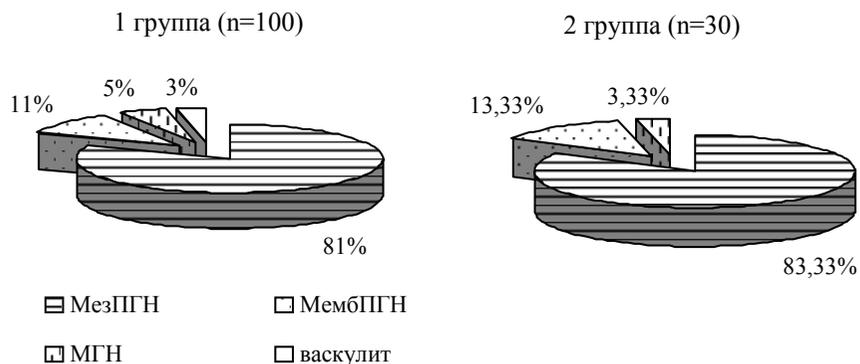


Рис. 6. Морфологические варианты ХГН в обследованных группах.

Большинство больных МезПГН имело латентное течение нефрита: у 47 (58%) больных в 1-й группе и у 12 (48%) больных во 2-й и ГФ – 33 (40,7%) и 12 (48%) человек в 1 и 2 группах соответственно.

При МезПГН имелись качественные морфологические различия: у больных с описторхозной инвазией чаще встречалось диффузное и глобальное расширение мезангиального матрикса и очаговый склероз мезангиального матрикса ($p<0,05$), синехии между петлями капилляров и капсулой Боумена ($p<0,05$), перигломерулярный склероз ($p<0,05$). Наряду с клубочковыми повреждениями регистрировались тубулоинтерстициальные реакции, проявляющиеся в большей степени атрофией проксимальных и, в меньшей степени, дистальных канальцев, причем зернистая дистрофия эпителиоцитов выявлена у 100% больных с описторхозной инвазией ($p<0,05$). Склероз стромы у этих больных был чаще диффузного или очагово-диффузного характера и сопровождался слабо- и умеренно выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией ($p<0,05$). Очаговый склероз и гиалиноз сосудов и периваскулярный склероз имели место в 44 (50,6%) нефробиоптатах при МезПГН ($p<0,05$) и отмечались даже у больных с ИМС.

МПГН у больных с сочетанной патологией характеризовался более тяжелым клиническим течением – у 10 (90,9%) пациентов был НС, из них у 7 человек протекал с тяжелой АГ (смешанная форма) и у 1 (9,1%) человека была ГФ. Во 2-й группе МПГН диагностирован у 4 человек, 2 (50%) больных были с ГФ заболевания и у 2 (50%) больных был НС. Степень выраженности мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточности в обеих группах была сопоставима, но склероз мезангия чаще выявлялся в нефробиоптатах больных 1-й группы – в 7 (63,6%) против 1 (25%) ($p<0,05$). Клеточные полулуния выявлены у 2 (18,2%) больных 1 группы. Синехии между петлями капилляров и капсулой чаще выявлялись в 1-й группе - у 10 (90,9%) и только у 2 (50%) больных 2-й группы. У всех больных ХГН с ХО диагностирована зернистая дистрофия и атрофия канальцев, диффузный склероз стромы с участками понефронного запустевания и с очаговой или диффузной лимфоидной

функции канальцевого аппарата (таблица 1). По данным ДНСГ уже при латентном нефрите экскреторный сегмент - Т1/2 удлинялся до $3,8\pm 0,2$ мин, что достоверно выше, чем у здоровых ($p<0,01$), а при ГФ и НС достоверно отличается и от больных 2-й группы. КР также была ниже при сочетанной патологии по сравнению со здоровыми ($p<0,01$) и 2-й группой ($p<0,01$) у пациентов всех клинических форм при сохранной КФ.

Таблица 1

Показатели комплекса лабораторных и радиоизотопных методов исследования больных ХГН на момент исследования ($M\pm m$)

Показатель	Группа	ИМС	ГФ	НС	НС+АГ	Здоровые n=25
		1 n=51 2 n=12	1 n=37 2 n=15	1 n=5 2 n=3	1 n=7	
Удельный вес мочи	1	1018,2 $\pm 4,3$	1017,2 $\pm 1,6$	1014,1 $\pm 2,1$	1012,3 $\pm 1,7$	1023,8 $\pm 4,1$
	2	1020,2 $\pm 3,8$	1019,8 $\pm 2,4$	1016,1 $\pm 2,3$		
КФ (мл/мин)	1	118,4 $\pm 4,9$	119,6 $\pm 4,6$	107,5 $\pm 6,4$	106,6 $\pm 4,8$	123,6 $\pm 4,8$
	2	118,2 $\pm 2,9$	121,4 $\pm 3,4$	111,2 $\pm 4,5$		
КР (%)	1	98,3 $\pm 0,2$ ** ^	98,6 $\pm 0,1$ ** ^	98,4 $\pm 0,1$ ** ^	98,6 $\pm 0,4$ **	99,0 $\pm 0,8$
	2	99,0 $\pm 0,7$	99,0 $\pm 0,3$	98,7 $\pm 0,5$		
ДНСГ Т max (мин)	1	6,4 $\pm 0,5$	9,1 $\pm 1,0$ ** ^	11,3 $\pm 0,6$ *	11,8 $\pm 0,8$ **	4,8 $\pm 1,1$
	2	4,9 $\pm 0,4$	5,0 $\pm 1,1$	7,2 $\pm 0,4$		
ДНСГ Т 1/2 (мин)	1	3,8 $\pm 0,2$ **	6,1 $\pm 0,7$ ** ^	6,7 $\pm 0,4$ ** ^	6,8 $\pm 0,7$ **	2,6 $\pm 0,3$
	2	3,0 $\pm 0,3$	3,2 $\pm 0,4$	4,0 $\pm 0,3$		

Примечание: * - достоверность различий со здоровыми (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$); ^ - достоверность различий со 2-й группой (^ - $p<0,05$, ^^ - $p<0,01$)

Более тяжелое клиническое течение у больных ХГН с ХО отражалось на снижении суммарной функции почек: у 13 (13%) больных 1 группы и 2 (6,6%) больных 2 группы на высоте активности гломерулонефрита отмечалась транзиторная креатининемия.

Анализируя течение заболевания в течение 3 лет, мы выявили

более существенный прирост креатинина (рисунок 3) и снижение КФ (рисунок 4) и КР (рисунок 5) у пациентов ХГН с описторхозной инвазией.

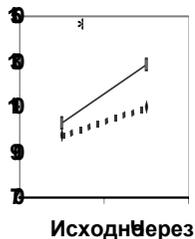


Рис.3. Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) у пациентов 1-й (сплошная линия) и 2-й (пунктирная линия) групп.
* - межгрупповое различие достоверно ($p < 0,05$)

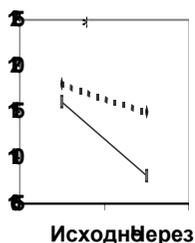


Рис.4. Динамика значения клубочковой фильтрации (мл/мин) у пациентов 1-й (сплошная линия) и 2-й (пунктирная линия) групп.
* - межгрупповое различие достоверно ($p < 0,05$)

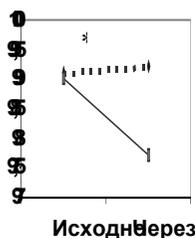


Рис.5. Динамика значения канальцевой реабсорбции (%) у пациентов 1-й (сплошная линия) и 2-й (пунктирная линия) групп.
* - межгрупповое различие достоверно ($p < 0,05$)

Даже у больных с латентным нефритом S креатинина был $26,4 \pm 8,2$ мкмоль/л против $16,8 \pm 6,2$ мкмоль/л во 2-й группе и достигал максимального значения $29,8 \pm 3,4$ мкмоль/л против $13,1 \pm 2,1$ при

гипертонической форме ($p < 0,05$). S мочевины также был выше у больных с гипертонической формой – $3,8 \pm 0,4$ ммоль/л, а в среднем по группе составил $2,7 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л во 2-й группе ($p < 0,05$). Падение S КФ было более быстрыми темпами достоверно при всех клинических формах у больных ХГН с ХО: в среднем $8,7 \pm 0,4$ мл/мин и $4,1 \pm 0,2$ мл/мин во 2-й группе (таблица 2).

Таблица 2

Прирост (S) показателей креатинина, мочевины, снижения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции у больных хроническим гломерулонефритом с описторхозной инвазией в течение трех лет (М±m)

Показатель	ИМС		ГФ		НС		НС+АГ
	1 группа n=51	2 группа n=12	1 группа n=37	2 группа n=15	1 группа n=5	2 группа n=3	1 группа n=7
S креатинина (мкмоль/л)	$26,4 \pm 8,2$	$16,8 \pm 6,2$	$29,8 \pm 3,4$ *	$13,1 \pm 2,1$	$25,1 \pm 3,6$ *	$9,5 \pm 2,8$	$24,8 \pm 3,5$
S мочевины (моль/л)	$2,1 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,4$ *	$1,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
S и КФ (мл/мин)	$-7,4 \pm 0,6$ *	$-3,1 \pm 0,2$	$-9,6 \pm 1,2$ *	$-4,9 \pm 0,8$	$-8,2 \pm 0,4$ *	$-5,8 \pm 0,5$	$-11,2 \pm 0,8$
S КР (%)	$-1,01 \pm 0,01$ **	$-0,21 \pm 0,01$	$-1,16 \pm 0,01$ **	$-0,22 \pm 0,01$	$-1,12 \pm 0,04$ **	$-0,18 \pm 0,01$	$-1,12 \pm 0,02$

Примечание: * - статистическая достоверность различий параметра со 2 группой ($p < 0,05$).

Депрессия почечных функций у больных с микст-патологией имела под собой морфологическое обоснование. Так, в нашем исследовании пролиферативные формы ХГН регистрировались в большинстве случаев мезангиопролиферативный (МезПГН) у 81% и 83,3% 1 и 2 групп соответственно и мембранознопролиферативный (МПГН) у 11% и 13,3% больных 1 и 2 групп соответственно. Непролиферативная форма ХГН – мембранозный гломерулонефрит (МГН) встречалась гораздо реже - у 5% и 3% больных 1 и 2 групп (рисунок 6).