

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АХМЕДОВОЙ Умиды Махмудовны

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА “МЕБАВИН” НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗА И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С
ХГН СМЕШАННОЙ И НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ**

5А 510 103 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискания академической степени магистра

**Научный руководитель:
к.м.н., доцент Хасанов А.А.**

Ташкент 2015

Содержание

Список сокращений.....	2
Актуальность проблемы.....	3
Цели и задачи научного исследования.....	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
Глава III. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	38
3.1. Жалобы, клиническая характеристика и лабораторно-инструментальные параметры больных нефротической и смешанной формами хронического гломерулонефрита до лечения.....	38
3.2. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН нефротической формы.....	49
3.3. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН смешанной формы	66
ОБСУЖДЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

Список сокращений

АЛТ	-аланинаминотрансфераза
АСТ	-аспартатаминотрансфераза
АГ	-артериальная гипертензия
АД	-артериальное давление
АИТ	-аутоиммунный тиреоидит
АТ к ТГ	-антитела к тиреоглобулину
БАК	-биохимический анализ крови
ГН	-гломерулонефрит
ГК	-глюкокортикоиды
ГКТ	-глюкокортикоидная терапия
ГЧНС	-гормоночувствительный нефротический синдром
ДАД	-диастолическое артериальное давление
МезГН	-мезангиопролиферативный ГН
МПГН	-мембранозно-пролиферативный ГН
МКБ	-Международная классификация болезней
НС	-нефротический синдром
ОАК	-общий анализ крови
ОАМ	-общий анализ мочи
СКФ	-скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	-скорость оседания эритроцитов
САД	-систолическое артериальное давление
Т3	-трийодтиронин
Т4	-тироксин
ТСГ	-тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	-тиреотропный гормон
УЗИ	-ультразвуковое исследование
ФСГС	-фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХПН	-хроническая почечная недостаточность
ХБП	-хроническая болезнь почек
ХГН	-хронический гломерулонефрит
ЭКГ	-электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) - одно из наиболее тяжело протекающих аутоиммунных заболеваний почек, при прогрессировании приводящее к ХПН, инвалидности и смертности больных.

Особенности клинического течения и исход болезни определяются не только нарушением деятельности почек, но и в значительной степени поражением других органов (Е.Л.Насонов, И. Е. Тареева; 1997г).

Особого внимания заслуживает изучение вовлечения в патологический процесс эндокринной системы, в частности, гипофиза, щитовидной железы и надпочечников, которые принимают активное участие в реализации сложных обменных и ферментативных процессов, регуляции иммунного гомеостаза (М.И. Балаболкин; 2001). По литературным данным (А, Ван-дер, 2009), при ХГН изменения функций гипофиза, щитовидной железы и надпочечников встречаются в 40 -60% случаев.

В настоящее время механизмы нарушения их функций у больных хроническим гломерулонефритом являются недостаточно изученными. Ученые связывают развитие дисбаланса эндокринной системы у таких больных с единым аутоиммунным механизмом поражения почек и щитовидной железы (P. Swei, F. Luis; 2007), нарушением метаболизма тиреотропного и тиреоидных гормонов, вызванным протеинурией и гипопротеинемией, а также с расстройством процессов дейодирования с последующим изменением функций гипофиза и щитовидной железы (Р. В. Захаренко; 2010г).

Опубликованы данные о повышенном уровне АТ к ТГ при остром и хроническом гломерулонефрите (Иллек Я.И., Зайцева Г.А., Тарасова Е.Ю., 1996). При аутоиммунном тиреоидите описано развитие мембранозного ГН, мембранозно-пролиферативного ГН, IgA-нефропатии (Савенкова Н.Д., Папаян А.В., 2008; Mahjoub S., N. Ben Dhia, 1991; Pena Porta J. M., J. Gonzalez

Igual, 2008; Illies F., Wingen A.M., Bald M., Hoyer P.F., 2004; Gurkan S., Dikman S., 2009; Dizdar O., Kahraman S., 2004; Ronco P., Debiec H., 2009).

Исследование тиреоидного статуса при НС, первичном и вторичном ГН является общей клинической проблемой нефрологии и эндокринологии.

В эндокринологии классифицированы заболевания щитовидной железы по функциональному состоянию и выявлению структурных изменений (Шабалов Н.П., Лисс В. Л., 2003, 2009; Тыртова Л.В., 2003; Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М, 2007; Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2007).

Актуальность проблемы нефротического синдрома обусловлена рецидивирующим и часто рецидивирующим течением, продолжительной глюкокортикоидной терапией, развитием стероидной зависимости и токсичности (Сергеева К.М., 2007; Савенкова Н.Д., Папаян А.В., 1999; Игнатова М.С., Шатохина О.В., 2009).

При НС в условиях протеинурии потеря тироксин-связывающих протеинов, молекулярная масса которых сопоставима с альбумином, может привести к нарушению тиреоидного статуса. В исследованиях выявлено снижение в крови ТТГ, общего тироксина, общего трийодтиронина, концентрация которых положительно коррелирует со степенью нефротической протеинурии (Fonseca V., Thomas M., Katrak A, Sweny P., Moorhead JF., 1991; Ito S., Kano K., Ando T., Ichimura T., 1994; Mattoo T.K., 1994; Chadha V., Alon U.S., 1999; Collins M. T., Remaley A. T., 2000).

Описано сочетание гипотироксинемии с повышенным уровнем ТТГ в крови пациентов с НС и положительный эффект тиреоидной терапии (Fonseca V., Thomas M., Katrak A., Sweny P., Moorhead J.F., 1991; Mattoo T.K., 2004).

На сегодняшний день вопрос о необходимости заместительной терапии гормонами щитовидной железы у больных с хроническим гломерулонефритом, сопровождающимся гипотиреозом остается открытым .

В противовес существующему мнению о целесообразности такой терапии, в экспериментах было установлено антипротеинурическое влияние гипотиреоза, в связи с чем снижение функции щитовидной железы при хроническом гломерулонефрите может рассматриваться в качестве компенсаторно приспособительной, биологически целесообразной реакцией, не требующей коррекции.

Л.Б. Жидко, А.В. Сукало (2002) отметили тенденцию к развитию гипотиреоза у девочек с НС при хроническом ГН. А.Р.А. Е.І. Feinstein (2005) опубликовал данные об эутиреоидном статусе больных с НС.

Г.А.Маковецкой и А.Р.А. Ду (2010) показано, что степень тяжести гиперлипидемии при НС коррелирует со снижением уровня гормонов щитовидной железы.

Обсуждается влияние глюкокортикоидной и цитостатической терапии ГН и других заболеваний на тиреоидный статус пациентов (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007; Браверманн Л.И., 2000; Юкина Г.Ю., Быков В.Л., 2001; Etling N., Fouque F., 1982; Kano K., Ito S., 1994; Reinhardt W., Sauter V., Jockenhцvel F., 1999).

В связи с этим не ослабевает интерес к изучению новых препаратов иммуносупрессивного действия, в частности, Мебавина, и его влияние на функцию гипофиза и щитовидной железы у больных с различными формами хронического гломерулонефрита, что и составляет актуальность данной работы.

Цель исследования

Цель настоящего исследования: изучить влияние Мебавина на функциональное состояние гипофиза и ЩЖ у больных смешанной и нефротической формами ХГН.

Задачи исследования

1. Изучить функциональное состояние гипофиза и ЩЖ по уровню ТТГ, Т3 и Т4 у больных нефротической формой ХГН.
2. Изучить функциональное состояние гипофиза и ЩЖ по уровню ТТГ, Т3 и Т4 у больных смешанной формой ХГН.
3. Оценить влияние Мебавина на функциональную активность гипофиза и щитовидной железы у больных смешанной и нефротической формами ХГН.

Научная новизна

Впервые будет изучено влияние нового растительного иммунодепрессанта “Мабавин” на функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы у больных смешанной и нефротической формой ХГН, также впервые будет определена взаимосвязь корреляции между уровнем гормонов гипофиза и ЩЖ и эффективностью лечения цитостатиками.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на проблему хронического гломерулонефрита.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) или хронический нефритический синдром – гетерогенная по происхождению и патоморфологии группа заболеваний, характеризующаяся иммуновоспалительным поражением клубочков, канальцев и интерстиция обеих почек и прогрессирующим течением, в результате чего развиваются нефросклероз и хроническая почечная недостаточность [39].

В настоящее время гломерулонефрит рассматривается как основное заболевание, приводящее к развитию хронической болезни почек (ХБП) [35].

Этиология

Конкретные причины возникновения ХГН до сих пор не выяснены окончательно, однако, важная роль экзогенной и/или эндогенной антигенной нагрузки несомненна. Среди экзогенных антигенов выделяют инфекционные и неинфекционные.

В ряду инфекционных факторов особого внимания заслуживают вирусы: цитомегаловирус, вирусы гепатита В, простого герпеса, инфекционного мононуклеоза - v. Epstein-Barr.

Из микробных возбудителей описаны: стрептококк, белый стафилококк, кишечная палочка, энтерококк, коринебактерии, тифозная сальмонелла, диплококки, бледная трепонема. Тесная связь ГН с бактериальной инфекцией особенно очевидна при подостром инфекционном эндокардите, когда наблюдается регресс нефрита послеантибактериальной терапии или оперативного лечения. Показана возможная антигенная роль грибов рода *Candida*, малярийного плазмодия, токсоплазмы, шистосомы [45].

Заболевания которые могут привести к ХГН:

Общие инфекционные заболевания

- [ангина](#), тонзиллит
- скарлатина

- инфекционный эндокардит
- септические состояния
- пневмококковая [пневмония](#)
- брюшной тиф
- менингококковая инфекция
- [вирусный гепатит В](#)
- [инфекционный мононуклеоз](#)
- эпидемический паротит (свинка)
- ветряная оспа (ветрянка)
- инфекции, вызванные вирусами Коксаки

2. Ревматические и аутоиммунные заболевания:

- системная красная волчанка (СКВ)
- системные васкулиты
- болезнь Шёнлейна - Геноха
- наследственный лёгочно-почечный синдром

3. Проведение вакцинации и переливание компонентов крови

4. Интоксикация веществами:

- Отравление органическими растворителями
- алкогольные напитки
- отравление ртутью
- [отравление свинцом](#)

5. Лучевая терапия, лучевая болезнь

Патогенез Механизм развития хронического гломерулонефрита в целом, аналогичен патогенезу острого гломерулонефрита, т.е. в основе также лежит иммунный воспалительный процесс, в развитии которого принимают участие отложение антител и фрагментов комплемента, формирование комплемент-мембраноповреждающего комплекса, коагуляционные факторы крови, лейкотриены, цитокины, пейтрофилы. тромбоциты, макрофаги. Т-лимфоциты. Основные патогенетические варианты

хронического гломерулонефрита те же, что при остром гломерулонефрите. Однако существуют определенные особенности патогенеза некоторых морфологических вариантов, о чем будет сказано далее. И. Л. Ракитянская (2000) подчеркивает также большую роль генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета в развитии хронического гломерулонефрита. В настоящее время сформировано мнение о трофической роли лимфоцитов, которую выполняют преимущественно ранние недифференцированные лимфоидные предшественники с маркерным ферментом — терминальной дезоксирибонуклеотидил-трансферазой (TdT-клетки). Установлено, что эти клетки способны участвовать в процессах репарации и физиологической регенерации клубочков. Предполагается, что МТ-клетки замедляют процессы склерозирования, поддерживают регенерацию базальной мембраны капилляров клубочков и сохраняют ее антигенный состав. При недостаточном поступлении в почку этих клеток нарушается физиологическая репарация базальной мембраны капилляров клубочков [40].

Обстоятельные исследования позволили И. Л. Ракитянской (2000) сформулировать гипотезу происхождения хронического гломерулонефрита, согласно которой, в силу генетической предрасположенности, имеет место недостаточное поступление ранних лимфоидных (трофических) элементов в почку, что нарушает нормальную физиологическую репарацию отдельных частей нефрона и способствует формированию воспалительного инфильтрата в почках с участием Т-лимфоцитов, мононуклеаров, выделением большого количества цитокинов (ИЛ-1, фактор некроза опухоли, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.), которые усиливают пролиферацию гломерулярных клеток, активируют апоптоз, вызывают повреждение всех структур нефрона, в первую очередь, базальной мембраны, с последующим образованием иммунных комплексов *in situ*[41].

В дальнейшем наблюдаются выход антигенов базальной мембраны в кровь и формирование иммунных комплексов в циркуляции с последующим отложением на базальной мембране и активацией системы комплемента, нейтрофилов, макрофагов. Таким образом, согласно гипотезе И. А. Ракитянской, образование иммунных комплексов является вторичным патогенетическим механизмом, формирующимся на завершающем этапе.

В последующем на фоне затухания пролиферации гломерулярных клеток наблюдаются активизация фибробластов и развитие фиброза.

Общепризнанно, что в основе развития хронического гломерулонефрита лежат иммунопатологические процессы[44]. В прогрессировании хронического гломерулонефрита также принимают участие продолжающиеся иммунные воспалительные реакции, но большое значение имеют и неиммунные механизмы прогрессирования, к которым относятся:

- развитие прогрессирующего почечного фиброза;
- гемодинамические факторы;
- метаболические механизмы:
- коагуляционные механизмы:
- тубулоинтерстициальный склероз.

Развитие прогрессирующего фиброза в почках

Иммуновоспалительный процесс в почках сопровождается репаративными изменениями, исходы которых различны, возможно полное восстановление структуры клубочков (обычно под влиянием лечения или реже — спонтанное) или при "неблагоприятном течении — развитие прогрессирующего фиброза, который является основой хронической почечной недостаточности.

Прогрессирующий почечный фиброз обусловлен гиперфункционированием гломерулярных клеток и клеток крови, инфильтрирующих клубочки почек, что сопровождается избыточным накоплением соединительного матрикса и одновременно недостаточной его утилизацией[50].

Ведущую роль в прогрессировании гломерулосклероза играют мезангиальные клетки. Они обладают сократительной, фагоцитарной и метаболической активностью. Как известно, мезангий является соединительнотканым остовом клубочков, в мезангий различают мезангиальные клетки (мезангиоциты) и мезангиальный метрикс.

Белки матрикса продуцируются мезангиоцитами и эпителиальными клетками клубочков. Мезангиоциты синтезируют коллаген I. (IV и V типов), ламинин, фибронектин, протеогликаны; эпителиальные клетки — белки базальной мембраны, коллаген IV и V типов, ламинин, протеогликаны.

При хроническом гломерулонефрите наблюдаются пролиферация мезангиоцитов: повышенный синтез ими компонентов мезангиального матрикса, расширение и склероз матрикса. В этом процессе важнейшую роль играют цитокины, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, а также ангиотензин-II. Под влиянием этих веществ стимулируется образование соединительной ткани в почках.

В развитии прогрессирующего почечного фиброза большое значение имеет нарушение взаимоотношений между утилизацией и резорбцией мезангиального матрикса. В норме в почечных клубочках оптимально функционируют протеолитические ферменты, протеазы (активаторы плазминогена, эластаза) и матриксные металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа, желатиназа, стромолизин).

При хроническом гломерулонефрите установлено снижение активности укатанных протеолитических ферментов, что нарушает резорбцию отложившегося мезангиального матрикса и, следовательно, способствует дальнейшему накоплению его в клубочках почек.

Важную роль в развитии прогрессирующего почечного фиброза играет ангиотензин II. Он не только обуславливает внутриклубочковую гипертензию, но и стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцирует синтез гладкомышечными и тубулярными клетками трансформирующего фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, основного фактора роста фибробластов. Кроме того, ангиотензин II индуцирует синтез остеопонтина клетками канальцев почек, что способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза.

Установлено, что фиброгенным медиатором является также эндотелин-1, который экспрессируется клетками канальцев почек и эндотелием. Эндотелин-1 стимулирует пролиферацию фибробластов в почках и синтез коллагена[57].

Роль гемодинамических факторов

Гемодинамические нарушения (системная и артериальная гипертензия) являются важнейшими факторами прогрессирования хронического гломерулонефрита.

Хронический прогрессирующий гломерулонефрит характеризуется потерей функционирующей почечной массы, что приводит к компенсаторной гипертрофии и гиперфункции сохранившихся почечных клубочков. Повышение функции сохранившихся клубочков всегда сопровождается нарушением внутрпочечной гемодинамики — внутриклубочковой гипертензией и гиперфльтрацией, что обеспечивает усиление перфузии уцелевших нефронов. Большую роль играет также активация системы ренин-ангиотензин-II, что приводит к спазму эфферентных артериол и повышению давления в клубочках. Повышение давления внутри клубочков способствует пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса[50].

Значение внутриклубочковой гипертензии в прогрессировании поражения почек заключается в следующем: при повышении внутриклубочкового давления резко повышается проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков, что способствует проникновению в мезангий белка, липидов и других компонентов плазмы. Эти вещества, откладываясь в мезангий, стимулируют пролиферацию мезангиоцитов и гиперпродукцию мезангиального матрикса, что приводит к склерозированию клубочков.

Повреждению нефронов и склерозированию почек способствует также и системная артериальная гипертензия. Она усугубляет внутри клубочковую гипертензию и ишемию почек.

В нарушении почечной гемодинамики и прогрессировании гломерулонефрита большую роль играет нарушенное взаимоотношение между сосудосуживающим

эндотелиальным гормоном эндотелином-1 и вазодилатирующим эндотелиальным фактором — азота оксидом. Эти вещества продуцируются эндотелием сосудов почек. При гломерулонефрите активируется синтез эндотелина-1, что сопровождается констрикцией почечных сосудов, снижением почечного кровотока, ишемическим повреждением почек и, как было показано выше, стимуляцией фиброгенеза. Продукция вазодилатирующего фактора азота оксида при хроническом гломерулонефрите снижается[49].

В последние годы изучается роль катехоламинов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Катехоламины вызывают спазм почечных артериол, способствуют уменьшению величины клубочков почек и ультрафильтрации[51].

Роль метаболических факторов

Важнейшее значение среди метаболических нарушений в прогрессировании хронического гломерулонефрита имеют липидные сдвиги. Они наиболее часто наблюдаются у лиц с нефротическим синдромом, но развиваются также при гломерулонефрите без нефротического синдрома[43].

Изменения липидного обмена чаще всего заключаются в повышении содержания в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, неэстерифицированных жирных кислот, увеличении коэффициента атерогенности. Дислипидемия ведет к отложению липидов в почках. Нарушения липидного обмена сопровождаются нефротоксическим действием, а при отложении липидов в почечных структурах наблюдается одновременно увеличение мезангиального матрикса, что свидетельствует о фиброгенном эффекте нарушений липидного обмена. Особенно большое значение в этом отношении играет отложение в почках липопротеинов низкой плотности. Они могут захватываться мезангиоцитами. подвергаться в них окислению, а окисленные формы липопротеинов низкой плотности оказывают выраженное повреждающее действие на почки.

С помощью экспериментальных исследований и клинических наблюдений окончательно удалось доказать, что накопление липидов в почечной ткани индуцирует склерозирование (Bernard, 1988).

Нарушения липидного обмена при хроническом нефрите сопровождаются активацией перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, оказывающих повреждающее действие на почки и способствующих развитию фиброза. Катализирует эти реакции высвобождение железа из трансферина, попадающего в мочу в связи с протеинурией [56].

Установлено также повреждающее действие на почки избыточного отложения в них кальция, что особенно выражено при хронической почечной недостаточности. Накопление кальция в почечной ткани способствует развитию внутриклубочковой артериальной гипертензии, пролиферации мезангия, прогрессированию фиброза

Роль коагуляционных механизмов

В настоящее время установлено, что важнейшим механизмом прогрессирования хронического гломерулонефрита является локальная внутрисосудистая коагуляция крови с образованием микротромбов в капиллярах клубочков и отложением в них фибрина. По мнению Pollak (2003), субэндотелиальные депозиты фибрина в капиллярах клубочков являются самым важным критерием неблагоприятного прогноза и прогрессирования хронического гломерулонефрита. Объясняется это тем, что образовавшиеся вследствие локальной гиперкоагуляции фибриновые депозиты стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов и мезангиоцитов, образование соединительной ткани в почках, снижают микроциркуляцию в клубочках, способствуют развитию в них ишемии. Ведущую роль в развитии внутрисосудистой гемокоагуляции в почках играет повреждение эндотелия иммунными комплексами, цитокинами, медиаторами воспаления, различными эндотоксинами, активированным комплементом. Это приводит к утрате эндотелием тромборезистентности, повышению продукции эндотелием прокоагулянтных факторов (фактора фон Виллебранда, тканевого тромбопластина, ингибиторов активаторов плазминогена) и снижению синтеза антикоагулянтных факторов (азота оксида и простациклина — вазодилаторов и антиагрегантов). Одновременно наблюдаются активация тромбоцитов, усиление адезивно-агрегационной функции и повышение продукции трансформирующего фактора роста α , тромбоцитарного фактора роста. В результате указанных процессов образуются микроагрегаты тромбоцитов, активируется коагуляционное

звено гемостаза, формируются депозиты фибрина, стимулируется синтез соединительной ткани.

Роль тубулоинтерстициального склероза

В настоящее время тубулоинтерстициальный склероз признается важным фактором в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Считается, что центральную роль в развитии тубулоинтерстициального повреждения и склероза играют эпителиальные клетки почечных канальцев. Они активируются и продуцируют вещества, способствующие повреждению почечного интерстиция и развитию фиброза, макрофагальный хемотаксический протеин-1, ангиотензин-II, эндотелин, основной фактор роста фибробластов. трансформирующий фактор роста р. Активация эпителиальных клеток почечных канальцев обусловлена продукцией цитокинов клетками, участвующими в воспалении, а также реабсорбцией белка в почечных канальцах. Стойкая протеинурия оказывает токсическое, повреждающее влияние на интерстиций почки.

Перечисленные механизмы прогрессирования способствуют развитию длительного воспалительного процесса, текущего волнообразно (с периодами обострений и ремиссий), что приводит в итоге к склерозу, гиалинозу, запустеванию клубочков, развитию хронической почечной недостаточности[48].

Клинико-морфологическая характеристика форм хронического гломерулонефрита

Морфологическая классификация

Современная классификация хронического гломерулонефрита базируется на результатах исследования биоптатов почек с помощью световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии и разработана группой патоморфологов — специалистов по заболеваниям почек под эгидой ВОЗ (табл. 1).

**Табл. 1. Морфологическая классификация хронического
гломерулонефрита (цит.: Thomson, Charleworth, 1994)**

I. Минимальные изменения в клубочках или их отсутствие по данным световой микроскопии

1. Гломерулонефрит с минимальными изменениями
2. Заболевание почек с истончением базальной мембраны

II. Диффузное поражение клубочков

1. Мембранозный гломерулонефрит
2. Мембранозно -пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит
 - а) тип I — субэндотелиальные депозиты
 - б) тип II — плотные интрамембранные депозиты
(болезнь плотных депозитов)
3. Диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит
 - а) с мезангиальными депозитами IgA
 - б) без мезангиальных депозитов IgA

III. Очаговые поражения клубочков

1. Очаговый и сегментарный гломерулосклероз и гиалиноз
2. Очаговый и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит
 - а) с мезангиальными IgA
 - б) без мезангиальных IgA

Клиническая картина и лабораторные данные

Общепринято выделять следующие клинические формы хронического гломерулонефрита: латентную, нефротическую, гипертоническую, гематурическую, смешанную. Для них характерна следующая клинико-лабораторная симптоматика:

Латентная форма (с изолированным мочевым синдромом) — самая частая форма хронического гломерулонефрита. Она характеризуется удовлетворительным самочувствием, отсутствием экстаренальных симптомов (отеков, артериальной гипертензии, изменений глазного дна) Изменения в моче не велики — протеинурия (не больше 1—2 г в сутки), микрогематурия,

небольшая цилиндрурия, тонкие, желтоватые, переплетающиеся нити фибрина; достаточная относительная плотность мочи. Эта форма имеет длительное течение (10—20 лет), часто выявляется случайно, иногда во время диспансеризации, нередко уже на стадии ХПН.

Нефротическая форма составляет 10—20% всех случаев хронического гломерулонефрита. Для нее характерны слабость, отсутствие аппетита, значительно выраженные отеки (возможны гидроторакс, асцит, гидроперикард, анасарка), обычно нормальное артериальное давление (реже — артериальная гипертензия): массивная протеинурия (свыше 3,5 г в сутки), цилиндрурия, микрогематурия (малохарактерна), гиполпротеинемия: диспротеинемия (уменьшение количества альбуминов, повышение α_2 - и γ -глобулинов), анемия, увеличение СОЭ. Нефротическая форма хронического нефрита может осложниться нефротическим кризом, при этом появляются интенсивные боли в животе, перитонитоподобный синдром, повышение температуры тела, гиповолемический коллапс; внутрисосудистая гемокоагуляция (развитие ДВС-синдрома); тромбозы вен, в том числе почечных, рожеподобные изменения кожи в области живота, грудной клетки, передней поверхности бедер; уменьшение диуреза, лейкоцитоз[50,58].

Гипертоническая форма наблюдается у 20% больных. Основными симптомами этой формы являются интенсивные головные боли, головокружения: снижение зрения: «туман» перед глазами; боли в области сердца, одышка, сердцебиения: выраженная артериальная гипертензия: расширение границ сердца влево, на ЭКГ — гипертрофия левого желудочка: исследование глазного дна выявляет сужение и извитость артерий, феномен «перекрестка», «серебряной» или «медной проволоки», единичные или множественные кровоизлияния, отек соска зрительного нерва; в моче — небольшая протеинурия. микрогематурия, снижение плотности мочи: раннее снижение клубочковой фильтрации. Эта форма может осложняться

левожелудочковой недостаточностью (сердечная астма, отек легкого, ритм галопа).

Гематургеская форма наблюдается у 6—8% больных. В клинической картине преобладает макрогематурия или значительная и упорная микрогематурия, протеинурия невелика, артериальное давление нормальное, отеков нет или они незначительны. Гематурия особенно характерна для гломерулонефрита с отложением в клубочках IgA (болезнь Бурже), который встречается чаще у молодых мужчин.

Смешанная форма сочетает признаки нефротической и гипертонической форм встречается менее чем в 10% случаев, и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением.

При обострении любой формы хронического нефрита увеличиваются СОЭ, уровень в крови α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида. С развитием ХПН при любой форме хронического нефрита снижается плотность мочи, появляется анемия, увеличивается в крови уровень креатинина и мочевины.

В течении хронического гломерулонефрита различают фазу ремиссии, при которой наблюдаются небольшая гематурия, умеренная диспротеинемия и стабилизация артериального давления, и фазу обострения с тремя степенями активности (I, II и III). Кроме того, выделяют медленно прогрессирующее (доброкачественное) течение с продолжительностью жизни в среднем 10—15 и более лет, которое наблюдается при латентной, гематурической и иногда гипертонивной формах, и быстро прогрессирующее течение с частыми обострениями и средней продолжительностью жизни 3—5 лет. Диагностические критерии клинических форм хронического гломерулонефрита представлены в табл. 2.

Табл. 2. Диагностические критерии основных форм хронического

гломерулонефрита (Ф. И. Комаров и соавт., 1991)

Признаки	Клиническая форма			
	Латентная	Гипертоническая	Нефротическая	Смешанная
Артериальная гипертензия	Нехарактерна, может быть эпизодически, незначительная	Выражена	Отсутствует, иногда тенденция к повышению АД	Выражена
Отёки	Периодическая пастозность	Незначительны, часто отсутствуют	Массивные упорные отёки лица и конечностей	Часто выражены
Гематурия	Микрогематурия	Умеренная	Микрогематурия	Умеренно выраженная микрогематурия
Альбуминурия	Умеренная	Умеренная	Значительная	Значительная
Цилиндрурия	Незначительная	Умеренная (гиалиновая)	Все виды цилиндров	Все виды цилиндров
Азотемия	Отсутствует	Нарастающая	Характерна	Характерна
Гипопротеинемия	Отсутствует	Отсутствует	Выражена	Выражена
Гиперхолестеринемия	Отсутствует	Отсутствует	Значительная	Выражена
Анемия	Отсутствует	Истинная	Относительная	Может быть выражена
Изменения сосудов глазного дна	Отсутствуют	Нейроретинит	Не выражены	Нейроретинит
Нарушение функции почек	Долгое время незначительное снижение концентрационной способности с сохранением азотовыделительной	Недостаточность концентрационной и экскреторной функций	Олигурия, Концентрационная функция сохранена	Олигурия и недостаточность концентрационной функции почек
Течение и исход заболевания	Длительное с постепенным снижением почечной функции и переходом в азотемический или гипертонический нефрит	Возможны осложнения гипертонического синдрома (инсульт, инфаркт миокарда). В поздних стадиях — развитие уремии	Постепенное снижение концентрационной функции почек и переход в безотечную, азотемическую или гипертоническую стадию нефрита	Постепенное развитие уремии

Основными лабораторными критериями ХГН являются:

- постоянная протеинурия (возможны колебания уровня протеинурии в течение суток); постоянная гематурия (микро- или макро-);
- снижение клубочковой фильтрации (постоянное - как признак ХПН, преходящее - при обострении заболевания);
- наличие гиперфильтрации (по результатам пробы с белковой нагрузкой);
- падение клиренса эндогенного креатинина (мочевины, мочевой кислоты, МСМ, электролитов) и уменьшение суточной экскреции этих веществ;
- нарушение ацидо- и аммионогенеза;
- снижение относительной плотности мочи;
- появление при обострении ХГН преходящей азотемии (рост креатинина, мочевины), дисэлектролитемии;
- иммунологические нарушения: повышение ЦИК, иммуноглобулинов, гамма-глобулинов, падение С3-фракции комплемента, снижение абсолютного количества Т-супрессоров, угнетение функциональной активности лимфоцитов (по РТМЛ) и фагоцитарной активности моноцитов (макрофагов), повышение концентрации в крови ИЛ-1, ФНО, фибронектина;
- нарастание неселективности протеинурии, выявляемое при иммуноэлектрофорезе белков мочи;
- симметричное нарушение функции почек при изотопной ренографии, изменения почечного кровотока по данным динамической сцинтиграфии;
- морфологическое подтверждение диагноза ХГН при пункционной биопсии почек;
- появление и/или прогрессирование артериальной гипертензии, подтвержденное динамическим наблюдением, данными тахоосциллографии; увеличение показателей общего периферического

сопротивления (по результатам механокардиографии и интегральной реовазографии).

Клинико-лабораторными критериями прогрессирования

ХГН

являются:

- развитие НС;
- возникновение и/или нарастание артериальной гипертензии, отеков, гематурии (с развитием макрогематурии);
- увеличение суточной протеинурии (в 5 и > раз);
- трансформация в более тяжелую клиническую форму;
- прогрессирующее падение функции почек;
- прогрессирование морфологических признаков воспаления в ткани почек (по данным повторной биопсии).

1.2. Функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы у больных нефротической и смешанной формами хронического гломерулонефрита.

Среди гормональных факторов, оказывающих влияние на иммунный гомеостаз, особый интерес вызывают тиреоидные гормоны, поскольку установлено, что они воздействуют на различные иммунокомпетентные клетки, ткани и органы иммунной системы[2]. Установлено, что тиреоидные гормоны усиливают реакции гуморального иммунитета, активируют фагоцитарную активность лейкоцитов, стимулируют моноциты периферической крови, повышая их способность к созреванию и дифференцировке, регулируют функцию натуральных киллеров. По этой причине нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) вызывают ряд изменений в течении иммунных процессов[4].

Вопрос о влиянии иммунной системы на деятельность щитовидной железы имеет существенное значение в различных аспектах: лишь

адекватные реакции ЩЖ на изменения состояния иммунной системы способны обеспечить оптимальное течение адаптивных реакций организма. Кроме того, ЩЖ часто поражается аутоиммунными заболеваниями, среди которых особый интерес занимает хронический гломерулонефрит[12].

Исследование тиреоидного статуса при НС, первичном и вторичном ГН является общей клинической проблемой нефрологии и эндокринологии.

При НС в условиях протеинурии потеря тироксин-связывающих протеинов, молекулярная масса которых сопоставима с альбумином, может привести к нарушению тиреоидного статуса. В исследованиях выявлено снижение в крови ТСГ, общего тироксина, общего трийодтиронина, концентрация которых положительно коррелирует со степенью нефротической протеинурии [20,21].

Описано сочетание гипотироксинемии с повышенным уровнем ТТГ в крови пациентов с НС и положительный эффект тиреоидной терапии.

Л.Б. Жидко, А.В. Сукало (2002) отметили тенденцию к развитию гипотиреоза у женщин с НС при хроническом ГН. А.Р.А. Ду (2010) выявил развитие гипотиреоза у 66 пациентов с гормоночувствительным НС в 16,6%.

Опубликованы данные о повышенном уровне АТ к ТГ при остром и хроническом гломерулонефрите[1,7]. При аутоиммунном тиреоидите описано развитие мембранозного ГН, мембранозно-пролиферативного ГН, IgA[8,10,13].

В ряде работ изучена морфофункциональная перестройка ЩЖ при различных состояниях, связанных с активацией деятельности иммунной системы, в частности, при инфекциях, вакцинации, введении иммуностимуляторов. В этих работах установлены сложные фазные преобразования структуры и функции ЩЖ в динамике иммунной стимуляции[11].

Значительно меньшее внимание уделено состоянию ЩЖ при угнетении и нарушении деятельности иммунной системы. Описаны структурные изменения органа при некоторых врождённых и

приобретённых иммунодефицитах, которые свидетельствуют о снижении функциональной активности и нарушении его функции. Вопросам оценки деятельности ЩЖ при иммунодепрессии посвящено сравнительно небольшое количество работ, которые дали противоречивые результаты. В этих исследованиях, выполненных в клинических условиях с использованием изотопных, биохимических и радиоиммуно-логических методов, дана лишь общая оценка функциональной активности органа, тогда как тканевые и клеточные механизмы остаются практически неизученными[6,19].

Между тем, вопрос о морфофункциональных изменениях ЩЖ при иммунодепрессии представляет несомненный теоретический и клинический интерес в связи со значительным контингентом больных, получающих иммунодепрессанты при лечении аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также при трансплантации органов и тканей. Более того, знание тканевых и клеточных механизмов, лежащих в основе перестройки ЩЖ при иммунодепрессии, необходимо для возможной коррекции проводимой терапии[18,53].

В связи с этим представляется актуальным исследование морфофункциональных характеристик ЩЖ при иммунодепрессии, вызванной введением иммунодепрессанта, наиболее часто используемого в клинической практике. В качестве такого препарата целесообразно использовать циклофосфамид (ЦФ), который широко применяется как самостоятельно, так и в комплексной иммунодепрессивной терапии.

1.2. Современные подходы к лечению хронического гломерулонефрита

Современная комплексная терапия ХГН направлена на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования болезни, предупреждение развития обострений.

Особенностями диеты у больных ХГН с сохраненной функцией почек

являются: некоторое ограничение белка до 1-1,5 г/кг массы тела в сутки, поваренной соли - при АГ, ограничение соли и воды- при отежном синдроме. Общая калорийность должна достигать 3000-3500 кал/сут, рацион обогащается витаминами (С, рутином). Ограничиваются копчености, пряности, жирная и жареная пища.

Необходимо помнить, что в положении "лежа" кровотоков в почках возрастает примерно вдвое, поэтому отдых в постели очень полезен нефрологическим больным.

Антикоагулянты в лечении ХГН используются как самостоятельный вид терапии, так и в комплексе с другими препаратами (чаще всего - иммуноде-прессантами).

Большинством клиницистов используется антикоагулянт прямого действия - гепарин (20-30 тысяч Ед/сут подкожно в течение 4-5 недель). Гепарин необходимо вводить не реже 4 раз в сутки, чтобы избежать фазы реактивной гиперкоагуляции по окончании срока действия препарата (около 6 часов).

Механизм его действия многогранен. Гепарин, помимо антикоагулянтного, оказывает гипотензивное, диуретическое и натрийуретическое действие, связанное с угнетением секреции альдостерона. Он обладает противовоспалительным и умеренным иммуносупрессивным действием: тормозит миграцию лейкоцитов, образование ИК, уменьшает количество циркулирующих антител, влияет на проницаемость ГБМ.

Целесообразность назначения антикоагулянтов непрямого действия в комплексной терапии ХГН не доказана окончательно.

В последнее время расширены показания к применению курантила у больных ХГН. Препарат подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов, обладает гипотензивным действием и способностью стимулировать гемодинамику больных как в острой пробе, так и при длительной монотерапии. При длительном применении курантила значительно

повышается синтез простагландинов класса Е в почках, увеличивается эффективный почечный кровоток и клубочковая фильтрация, снижается сопротивление почечных сосудов.

Значительным достоинством курантила (дипиридамола, персантина) является возможность его длительного применения (в т.ч. амбулаторно) и практическое отсутствие противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости. Дозировка курантила не должна быть менее 300-600 мг/сут (12-24 таблетки по 0,025), иначе не будет получен эффект препарата.

Возможно применение трентала, агапурина, компламина, улучшающих внутривисочечную гемодинамику. Полезно начинать лечение этими препаратами в стационаре с их в/в введения, переходя затем на пероральный прием. Необходимо помнить о возможности развития феномена "обкрадывания" у пациентов с ИБС и атеросклеротическими поражениями сосудов головного мозга.

Синтетические препараты из группы 4-аминохинолина (делагил, плаквенил), обладающие умеренным иммуносупрессивным действием, в настоящее время ограничены в применении в практической нефрологии ввиду их недостаточной активности, отсроченности наступления эффекта и выраженности побочных реакций.

В работах последних лет приведены данные о негативном влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на фильтрационную функцию почек больных ХГН, что связано с угнетением образования ПГИ2 и ПГЕ2 в ткани почек. Показана необходимость дальнейшей разработки и внедрения в клиническую практику селективных ингибиторов синтеза тромбксана, не влияющих на уровень почечных простагландинов.

Получены первые данные о клинической эффективности у больных с НС мембранотропных препаратов - задитена и интала, относящихся к группе блокаторов кальциевых каналов, а также мембраностабилизатора из группы дифосфонатов - димефосфона.

Наибольший положительный эффект применения интала и задитена наблюдался у больных с сохраненной чувствительностью к ГКС, что позволяло уменьшить дозировки или полностью отменить последние. Механизм действия связывается с блокадой продукции и секреции Ig E, влиянием на иммунологические реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Эффектами димефосфона считают стабилизацию клеточных мембран Т-лимфоцитов, влияние на их метаболическую активность, изменение нарушенного соотношения различных субпопуляций лимфоцитов.

Исследования последних лет свидетельствуют о благоприятном воздействии длительной терапии малыми дозами ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (каптоприл, эналаприл) и блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, коринфар, кордафен, дильтиазем, изоптин и др.) на функции почек у больных ХГН. Эффект указанных препаратов связывают с влиянием на внутриклубочковую гемодинамику и предотвращение развития процессов гиперфльтрации.

Эти же препараты, наряду с клофелином (гемитоном), гуанфацином (эстули-ком), бета-блокаторами, периферическими вазодилататорами и мочегонными, играют основную роль в купировании артериальной гипертензии у нефрологических больных.

Обсуждается возможность применения препаратов простагландинов класса E в качестве ингибиторов патологической активации и кооперации макрофагов, а также, как протекторов клубочковой гемодинамики.

Отмечено улучшение экскреторной функции почек, нормализация гиперкалиемии и увеличение почечного плазмотока под влиянием курса терапии бета2-симпатомиметиком партусистеном (фенотеролом, беротеком). Эффект связан со стимуляцией K-Na насоса клеточных мембран и восстановлением подавленной при ХПН активности бета2-рецепторов. Показано благоприятное влияние препарата у больных ХГН на начальных стадиях почечной недостаточности,

возможность разнообразных способов его применения.

Показана эффективность применения рекомбинантного альфа2-интерферона у больных ХГН с НС. На фоне терапии показана нормализация общего числа Т-лимфоцитов, увеличение фракции Т-супрессоров, нарастание показателей клубочковой фильтрации и снижение уровня суточной протеинурии.

Целесообразность использования интерферона при ХГН подтверждают данные о наличии у него противовирусного, мембраностабилизирующего, антипролиферативного и медиаторного действия.

Ведущая роль в патогенезе анемии у больных с почечной недостаточностью отводится дефициту эритропоэтина - гормона, продуцируемого клетками перитубулярного интерстиция почек. В последние годы появилась возможность заместительной терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином, позволяющей в сравнительно короткие сроки достоверно улучшить показатели гемоглобина и гематокрита у нефрологических больных.

В современной нефрологической практике из методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГ), в основном, применяется неселективный ПФ в вариантах иммунокорригирующего и реокорригирующего ПФ, а также плазмообмен, в том числе – экстракорпорально модифицированной аутоплазмой (ПОЭМП).

Механизмы действия ПФ и ПОЭМП при ХГН сводятся к механическому удалению из организма факторов иммунного воспаления (механическая иммуносупрессия), фибронектина, мочевой кислоты, реологической коррекции, нормализации показателей липидного обмена и детоксикации при явлениях хронической почечной недостаточности.

Положительное влияние ЭГ на функции почек проявляется в возрастании показателей клубочковой фильтрации, тенденции к росту канальцевой реабсорбции и удельного веса мочи. Значительно и

достоверно снижается суточная протеинурия. Клинический эффект курсов гемокоррекции сохраняется от 1 до 6 месяцев после проведенного лечения. Отсутствие негативного влияния на показатели белкового спектра крови позволяют использовать курсы ПОЭМП в комплексной терапии больных ХГН с гипопроteinемией и развитием НС.

Значительному повышению клинической эффективности методов ЭГ, предупреждению развития феномена "рикошета" и уменьшению признаков интоксикации способствует раннее и длительное применение энтеросорбентов в комплексной терапии больных ХГН: полифепан, энтеродез, актилен, энтерокат-М, СКН и др.

Среди препаратов патогенетической терапии ХГН, как иммуновоспалительного процесса, предпочтение отдают цитостатикам (ЦС) и глюкокортикостероидам (ГКС). ГКС (преднизолон, урбазон, метипред и др.) широко используются в терапии ХГН. Препараты этой группы осуществляют торможение захвата и распознавания антигена, блокируют синтез иммуноглобулинов, в том числе - аутоантител, изменяют проницаемость клеточных мембран, оказывая выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие. Под влиянием стероидов значительно уменьшается проницаемость лизосомальных мембран, выход из клетки различных высокоактивных биологических веществ и протео-

литических ферментов. Отмечено выраженное угнетающее действие стероидов на лимфопоэз, торможение продукции и функциональной активности Т- и В

-клеточного звена иммунитета. ГКС обладают способностью блокировать образование различных интерлейкинов и ФНО, но одновременно сами способны при определенных условиях потенцировать дифференцировку В-лимфоцитов, действуя синергично с ИЛ-1 и ИЛ-6.

Показано, что ГКС блокируют хемотаксис и поступление мононуклеарных лейкоцитов в почечные клубочки, синтез и секрецию ими ИЛ-1 и ФНО, усиливая опосредованно синтез мезангиальными клетками

коллагена IV типа и увеличение продукции мезангиального матрикса в целом.

ГКС повышают фибринолитическую активность крови, подавляют секрецию альдостерона, активизируют кининовую систему, улучшают внутривисочечную гемодинамику.

Доза преднизолона составляет в среднем 1 мг/кг массы тела/сут, распределяемая с учетом суточного ритма выработки эндогенных ГКС или назначаемая одномоментно - утром. Показаниями для ГКС являются: НС, ИМС с высокой протеинурией, значительная активность ХГН, липоидный нефроз. После достижения клинического эффекта переходят на поддерживающие дозировки (10-20 мг/сут) с возможным дальнейшим их снижением (вплоть до полной отмены пре-

парата). Противопоказания: язвенная болезнь, диабет, высокая гипертензия, инфекционные процессы в организме (в т.ч. туберкулез), амилоидоз, выраженный нефросклероз с развитием ХПН. Высокой клинической эффективностью обладает применение "пульс-терапии" преднизолоном (метилпреднизолоном), позволяющей быстро достичь положительного результата при тяжелых формах заболевания, избежать целого ряда побочных реакций: по 1000 мг/сут в/в в течение 3 суток подряд. Следует напомнить, что все варианты "пульс-терапии" проводятся на фоне сохранения ранее назначенных пероральных дозировок как ЦС, так и ГКС.

В настоящее время предложено большое число разнообразных схем сочетанного применения ГКС, ЦС, антикоагулянтов и антиагрегантов в комплексной терапии ХГН в зависимости от клинико-морфологического варианта и степени активности заболевания.

Схема Кинкайд-Смит: циклофосфан по 200 мг/сут через день + гепарин по 20000 Ед/сут + курантил по 300-600 мг/сут - в течение 5 недель, далее отменяется гепарин и увеличивается интервал между введениями циклофосфана (с последующим переходом на поддерживающую дозу).

В схеме М.Я. Ратнер к указанным препаратам добавляется преднизолон в су-точной дозе 1 мг/кг.

Цитостатические иммунодепрессанты подавляют биосинтетические реакции путем торможения синтеза нуклеиновых кислот (метотрексат, азатиоприн, имуран), присоединения алкилирующих групп к ДНК клеток с разрушением молекулы и/или блокадой репликации (циклофосфан, хлорбутин, лейкеран). Отмечено влияние этих препаратов на функции клеток СМФ с подавлением выработки и снижением активности ИЛ-1. При их применении наблюдается снижение дефицита ИЛ-2 в циркуляции, угнетение хемотаксиса нейтрофилов

и активности их ферментативных реакций.

В нефрологической практике наибольшее применение из препаратов этой группы нашел циклофосфан (циклофосфамид) - алкилирующий цитостатик. Разработаны многочисленные схемы его применения как в варианте монотерапии, так и комплексном лечении ХГН.

Наиболее распространенный вариант: по 150-200 мг/сут - 2-3 раза/нед. до достижения курсовой дозы - 4-6 г. с последующим переходом на поддерживающую терапию - 200 мг/нед. под контролем общего анализа крови. Общая длительность применения ЦС может достигать 1-3 лет. Одним из наиболее перспективных подходов, особенно при высокой активности процесса, развитии нефротического синдрома, неэффективности гормональной терапии считается использование сверхвысоких доз - "пульс-терапия" циклофосфаном (до 1000-1200 мг однократно в/в). Подобные введения можно, при необходимости,

повторять с перерывами не менее месяца.

В случае недостаточно выраженного эффекта традиционной терапии ХГН рекомендуется применение циклоспорина А (Ц-А) в качестве иммуносупрессивного агента. Ц-А (сандиммун) является в настоящее время основным имму-

носупрессором, используемым при трансплантации органов. Препарат

способен блокировать на ранних стадиях синтез и секрецию ИЛ-2 и других лимфокинов (макрофаг-активирующего фактора, гамма-интерферона, КСФ), предотвращая развитие иммуновоспалительных реакций.

Полагают, что препарат действует на ранние стадии лимфопоэза, ингибируя транскрипцию мРНК лимфоцитов, их пролиферацию, созревание и секрецию медиаторов; Ц-А также ингибирует продукцию антител к ДНК.

Основная область применения циклоспорина - лечение трех морфологических вариантов гломерулонефрита - «минимальных изменений» (липоидный нефроз), фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранозной нефропатии.

Одна из главных проблем лечения «минимальных изменений» - единственной формы нефрита, высокочувствительной к глюкокортикоидам и столь же склонной к рецидивированию и стероидной зависимости (до 2/3 случаев у детей) - достижение длительной стойкой ремиссии нефротического синдрома[34,59]. Стероидная зависимость (развитие рецидива при всякой попытке отмены, а иногда даже снижения дозы глюкокортикоидов) ведет к тяжелым проявлениям стероидной токсичности: у взрослых - к ожирению, остеопорозу, тромбозам, диабету, инфекциям, стероидной гипертензии, а у детей помимо того - к инфантилизму, задержке роста и полового созревания.

«Минимальные изменения» представляют собой самый распространенный вариант гломерулонефрита (до 80 - 85% случаев), что явилось основанием для проведения ряда крупных контролируемых клинических испытаний, в ходе которых были получены данные, позволяющие сформулировать четкие лечебные рекомендации. Накопленный опыт и клинические испытания позволили предложить, что существует несколько путей достижения стойкой ремиссии у этих больных. При частом рецидивировании снизить частоту обострений позволяет лечение алкилирующими препаратами в течение 8 недель. При стероидной зависимости стойкая ремиссия может быть получена после 8 - 12 недель лечения циклофосфамидом. При истинной стероидной резистентности

вызвать ремиссию и восстановить чувствительность к стероидам позволяет терапия циклоспорином.

Требования к лечению больных ФСГС:

- Длительное лечение большими дозами иммунодепрессантов - более длительное, чем при "минимальных изменениях" и многих других формах гломерулонефрита. В начале заболевания основным препаратом выбора является преднизолон, который в больших дозах (60 мг в сутки) применяется в течение 4 - 6 месяцев. Только после этого больной ФСГС может быть признан резистентным к стероидной терапии. У ответивших на лечение прогноз становится благоприятным (10-летняя почечная выживаемость возрастает с 58 до 86%). У части ответивших на терапию больных, как и при "минимальных изменениях", наблюдаются рецидивы нефротического синдрома и кортикостероидная зависимость.

- Резистентным к стероидам больным назначают циклоспорин (5 мг/кг), вызывающий ремиссию у 30 - 40% из них. Еще более эффективен циклоспорин у стероидозависимых больных. Однако вероятность рецидива после отмены препарата или развития циклоспориновой зависимости (напоминающей стероидную зависимость) при снижении дозы очень высока. Ремиссия может поддерживаться длительным приемом циклоспорина, но продолжительность лечения оказывается ограничена из-за нефротоксичности препарата - способности вызывать интерстициальный фиброз с прогрессирующим ухудшением функции почек.

- Альтернативой циклоспоринолу являются алкилирующие препараты (циклофосфамид и хлорбутин), вызывающие у больных ФСГС (30% стероидорезистентных и 70% стероидозависимых) длительную стойкую ремиссию.

Исследования подтверждают необходимость длительной терапии большими дозами иммунодепрессантов у пациентов с ФСГС: назначение высоких кумулятивных доз различных иммунодепрессантов (кортикостероидов, циклофосфамида, азатиоприна) сопровождалось

увеличением частоты ремиссии (Шилов Е. М., Тареева И. Е. и др. // Терапевтический архив, 2000, № 6, в печати). Важно подчеркнуть, что высокие кумулятивные дозы иммунодепрессантов позволяли достичь ремиссии даже у больных с факторами резистентности к лечению (выраженной гематурией, высокой морфологической активностью почечного воспалительного процесса и склеротическими изменениями). В ходе ретроспективного исследования, в котором приняли участие 72 пациента с первичным ФСГС, было получено еще одно подтверждение преимуществ применения с самого начала болезни комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатическими препаратами. Положительный ответ (полные или частичные ремиссии) при лечении только кортикостероидами наблюдался у 32% больных, а при комбинированном лечении - у 72% пациентов. Еще более впечатляющими оказались отдаленные результаты лечения: «почечная выживаемость» больных (креатинин < 3 мг%) из группы сравнения через 5 лет составила 50%, а через 10 лет - 40%, в то время как при комбинированном лечении - соответственно 85 и 80% ($p = 0,027$). Эти результаты позволяют говорить о целесообразности применения комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатиками для лечения уже первого эпизода заболевания, однако эта гипотеза должна быть подтверждена в ходе контролируемых клинических испытаний.

Нам удалось сформулировать ряд обоснованных положений по лечению МН.

- Поскольку положительное влияние стероидной терапии на частоту ремиссий и сохранение функции почек при МН не доказано, нет оснований начинать лечение МН с длительного приема одних кортикостероидов.

- В то же время, несмотря на доказанное положительное действие алкилирующих препаратов на частоту ремиссий и скорость прогрессирования почечной недостаточности, вероятность спонтанных ремиссий оправдывает назначение цитостатиков (в сочетании с кортикостероидами) только у

пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, который может быть оценен на основании клинических и гистологических данных. При этом циклофосфамид и хлорбутин обладают одинаковой эффективностью. Оба препарата также имеют высокую ближайшую и отдаленную токсичность.

- Ряд крупных исследований подтвердили эффективность циклоспорина целого комплекса
- (4 - 6 мг/кг в течение 12 месяцев) в отношении нефротического синдрома и прогрессирования МН, благодаря чему циклоспорин может рассматриваться как альтернатива алкилирующим препаратам, особенно из-за связанного с ними риска развития онкологических заболеваний.

Используемые в настоящее время иммуносупрессоры, как селективные так и неселективные, такие как, циклоспорин, циклофосфамид и хлорбутин обладают выраженными побочными свойствами, такими как гепатотоксичность, гемотоксичность и др. В связи с этим продолжается поиск новых цитостатиков, обладающих менее значимыми отрицательными эффектами.

Одним из таких иммуносупрессоров является комплексное соединение 2,2'-ди-(1,6,7-тригидрокси-3-метил-5-изопропил-8-нафтилиден барбитуровой кислоты) с N-поливинилпирролидоном (М.м. 12000), названное **Мебавином**.

Мебавин рекомендуется применять для подавления активного процесса при обострениях ХГН. Мебавин обладает цитостатической активностью, оказывает иммуносупрессивное действие, подавляет антителообразование и накопление в крови аутоантител.

Установлено, что Мебавин не оказывает выраженного подавляющего влияния на фагоцитарную реакцию или неспецифическую резистентность организма.

На модели экспериментального ХГН (ЭХГН), воспроизведенного на подопытных животных, было установлено, что Мебавин вызывает нормализацию показателей периферической крови, оказывает корригирующее действие на нарушенную шлаковывделительную функцию и

морфологическую картину клубочкового аппарата почек, оказывает ингибирующее действие на выработку противпочечных аутоантител и уровень циркулирующих иммунных комплексов, на количество АОК в селезенке.

Эффективность Мебавина при лечении животных с ЭХГН сопоставима с активностью азатиоприна. Изучение активности Мебавина показало, что он является относительно малотоксичным, некумулярующим (или слабокумулярующим) препаратом, не оказывает выраженного токсического влияния на функцию и морфологию ряда жизненно важных органов, обладает выраженным иммуномодулирующим (иммуносупрессивным) эффектом и противовоспалительной активностью [47].

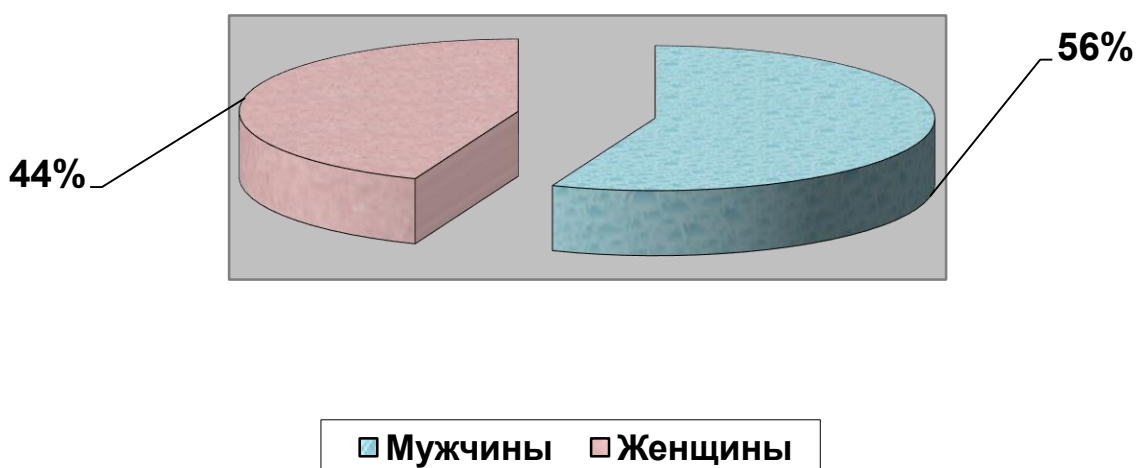
На основании вышеизложенного Мебавин был рекомендован для клинического изучения при хроническом гломерулонефрите.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы научного исследования

Для научного исследования были отобраны клинические материалы и лабораторные анализы 50 больных с нефротической и смешанной формой ХГН, которые получали стационарное лечение в 3-клинике Ташкентской Медицинской Академии, в течении с апреля 2013 года по сентябрь 2014 года и 10 здоровых лиц для контрольной группы.

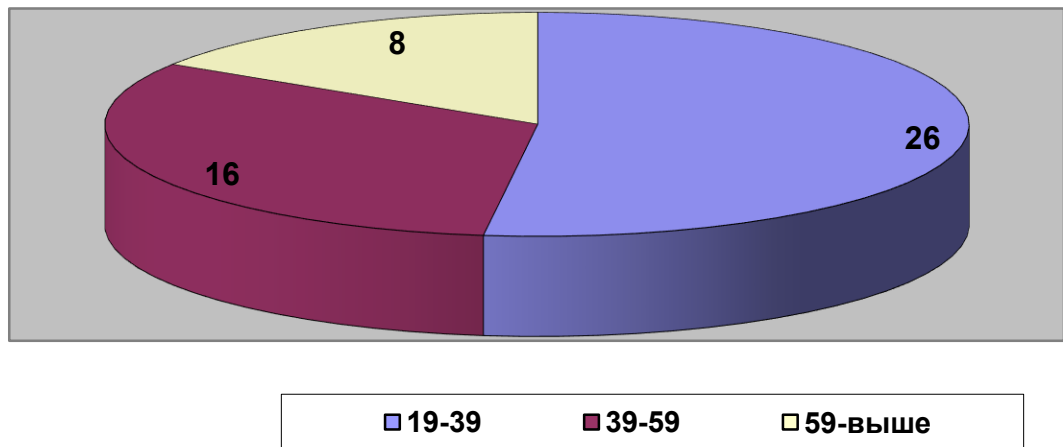
Рис 1. Распределение больных по полу



Возраст больных составлял от 18 до 58 лет (в среднем 34 ± 7.1 года). Из них 28 мужчин и 22 женщины. Продолжительность заболевания составляла от 1 до 8 лет, в среднем $2,1 \pm 0,8$ года.

12 больных были жители города, а остальные 38 больных составляли сельское население.

Рис 2. Распределение больных по возрасту.



Контрольными точками исследования были первый и тридцатый день. Все больные получили комплексное лечение в соответствии с утвержденными стандартами лечения ХГН. В ходе исследования в качестве иммуносупрессора применялся новый растительный препарат Мебавин в дозе 200мг в сутки (по 1 таблетке 2 раза в сутки) через 30 минут после еды в течении 30 дней. Побочных реакций, требующих отмены препарата не наблюдалось.

Всем больным были проведены общеклинические и биохимические лабораторные исследования, в том числе определение скорости клубочковой фильтрации, ультразвуковое исследование почек. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы изучали по методу ИФА с определением в динамике уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Полученные результаты были статистически обработаны.

Больные были произвольно разделены на 2 группы (Н и С), сопоставимые по полу, возрасту, весу и росту. В группу Н, также как и в группу С включили по 25 больных, 10 из которых получили традиционное лечение и составили группу сравнения, остальные 15 дополнительно к традиционной

терапии получили мебавин в дозе по 100 мг (по 1 табл) 2 раза в день в течении 30 дней .

Все больные, в связи с предъявлением жалоб на признаки обострения были госпитализированы с целью получения консервативной терапии. Для обеспечения безопасности и эффективности лечения проводился мониторинг общего состояние больных, течения заболевания и данных лабораторных обследований.

Все больные обследовались в день поступления в стационар, в дальнейшем контрольными точками исследования являлись 1-й и 30-й день. Стандартное лечение больных включало в себя: диета – Стол №7 по Певзнеру (для стабилизации водно-электролитного обмена), глюкокортикоиды, антикоагулянты и антиагреганты, гипотензивное лечение (при соответствующем случае), улучшение реологических свойств крови, лечение метаболических нарушений и стабилизация электролитного баланса крови. Также многим больным требовалось лечение цитостатиками, одним из лучших среди которых является дорогостоящий препарат сандиммун, но к сожалению он многим недоступен, в связи с чем 30-и пациентам (по 15 человек в каждой группе) в составе стандартной терапии был назначен новый растительный отечественный цитостатик Мабавин в вышеуказанной дозе.

2.2. Методы исследования и переработка полученных результатов.

Лабораторно-инструментальное обследование больных включало в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Коккрофта Голта, ЭКГ, ультразвуковое исследование печени и почек, также определение в сыворотке уровня гормонов гипофиза и щитовидной железы: ТЗ, ТТГ и Т4 .

Учитывая цель и задачи научного исследования больным были назначены:

Общий анализ крови.

- Определение гемоглобина по методу гемоглобин-цианид;
- Считать эритроциты и лейкоциты на камере Горяева;
- Определение скорости оседания эритроцитов по микрометоду Панченкова;
- Определение лейкограммы по окрашиванию методом Романовского-Гимзы;

Для оценки поражений почек в динамике:

- Общий анализ мочи (белок определяют по методу Роберта)
- Определение суточной экскреции мочи
- Суточный диурез

Для оценки функционального состояния гипофиза и щитовидной железы: уровень гормонов определялся по методу ИФА на аппарате MINDRAY:

- ТТГ
- Т3
- Т4

Биохимическое обследование крови проводилось на биохимических анализаторах с помощью специальных биотестов:

- Общий белок – по методу Биурета;
- АЛТ и АСТ – калориметрическим способом;
- Ультразвуковое исследование печени и почек проводился на аппарате «Superscan» (Германия), ЭКГ снимали на аппарате «Bioset».

**ГЛАВА III.
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

3.1. Жалобы, клиническая характеристика и лабораторно-инструментальные параметры больных нефротической и смешанной формами хронического гломерулонефрита до лечения.

В работе были изучены 50 больных, с клинически установленным диагнозом ХГН нефротическая и смешанная формы, которые получали стационарное лечение в нефрологическом отделении III клиники ТМА за период с апреля 2013 года по сентябрь 2014 года, с последующим амбулаторным наблюдением. Из них было 22 женщин (44%) и 28 мужчин (56%), возраст больных колебался от 18 до 58 лет и составил в среднем 34 ± 7.1 года

Больные поступали в клинику в период обострения заболевания. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 8 лет и в подавляющем большинстве случаев находилась в пределах 1–5 лет, составив в среднем $2,1 \pm 0,8$ года. Пациентов проживавших в городе было 12, сельских жителей – 38. Учитывая задачи исследования, все больные ХГН до лечения были разделены на две основные группы: Н и С, сопоставимые по полу, возрасту, весу и росту (табл.1). В обе группы вошли по 25 человек.

Таблица

1.

Общая характеристика больных

Показатели	группа Н n=25	группа С n=25
Возраст, год	33.1 ± 7.1	35 ± 6.4
Рост, см	171.46 ± 9.15	167.42 ± 7.17
Вес, кг	68.04 ± 7.46	72.00 ± 7.17
Мужчины, %	40	45
Женщины, %	60	55

Длительность заболевания	2,3±0,6	1,9±0,2
-------------------------------------	---------	---------

Клинический диагноз был установлен на основании комплекса данных жалоб, анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований. Протокол исследования представлен на таблице 2

Всем больным проводились следующие обследования: объективный осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, суточная протеинурия, контроль АД, ультразвуковое исследование почек, ЭКГ, рентгеноскопия органов грудной клетки. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы изучали по методу ИФА с определением в динамике уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина 4 (Т4).

Таблица 2.

Протокол обследования больных нефротической и смешанной формами ХГН.

Включение в исследование	Больные ХГН (n=50)
	Верификация диагноза
Этап 1. При поступлении	Первичное обследование (ОАК, ОАМ, биохимия крови, протеинурия, УЗИ почек, ЭКГ, Т3, Т4, ТТГ крови)
Этап 2. При выписке на 10-й день	Повторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимия крови, протеинурия, УЗИ почек, ЭКГ).
Этап 3. Через 1 месяц	Итоговое обследование (ОАК, ОАМ, биохимия крови, протеинурия, Т3, Т4, ТТГ крови)
Статистическая	Сравнительная оценка динамики исследуемых

обработка	показателей в группах.
-----------	------------------------

Больные связывали начало заболевания с перенесенной простудой, ангиной или с переохлаждением, у 5 (15%) больных причина заболевания не выяснена.

Жалобы больных в обеих группах имели сходный характер с различной степенью выраженности (табл.3):

- Локальный отек (лицо)
- Отек по всему телу;
- Снижение суточного количества мочи;
- Головные боли в лобной и затылочной области;
- Сердцебиение;
- Головокружение
- Общая слабость;
- Нарушение трудоспособности.

Таблица 3.

**Субъективные симптомы больных группы Н с хроническим
гломерулонефритом нефротической формой до лечения
мебавином.**

Жалобы	Степень выраженности			Всего больных
	Максимальная	Умеренная	Незначительная	
Отеки по всему телу	4	7	4	15
Локальные отеки (лицо)	6	9	7	22

Снижение суточного диуреза	10	9	4	23
Головные боли	6	7	5	18
Головокружение	-	2	4	6
Общая слабость	8	6	11	25
Снижение трудоспособности	4	12	6	22

Как видно, из таблицы 3, всех больных группы Н беспокоили в различной степени выраженности общая слабость, головные боли, головокружение, снижение суточного диуреза и снижение работоспособности.

Максимально выраженная общая слабость беспокоила восьми больных, умеренная и незначительная общая слабость встречались у 6-и и 11-и больных соответственно.

Максимальное снижение трудоспособности встречалось у 4-х пациентов, а умеренная и незначительная отмечалось почти у 12-и 6-и пациентов.

Снижение суточного диуреза отмечалось у всех больных (23 человек), максимально выражено у 10-и больных, умеренное выраженное у 9 больных, а незначительное у 4 больных.

Отек по всему телу встречался у 30% больных этой группы (15 человек), из них максимально выраженные отеки отмечали у 4 больных, умеренное у 7 больных, незначительно выраженные отеки встречались также у 4-х больных соответственно.

Локальный отек лица был отмечен у 22 больных в разной степени выраженности, из них у 6 больных отмечался максимально выраженный, умеренно выраженный у 9 пациентов и незначительно выраженный также у 7 пациентов.

Головные боли беспокоили 18 человек, максимально выражены были у 6 больных, умеренно выражены отмечали 7 больных, незначительные у 5 больных.

Головокружение было отмечено у 6 больных, из них максимально выраженного не наблюдалось, умеренно повышенное отмечали 2 больных из 6 и незначительное у 4 больных соответственно.

Таким образом, общая слабость отмечалась у всех больных, почти у всех выявлялись локальные отеки, снижение суточного диуреза и снижение трудоспособности т.е. имелись весьма характерные жалобы для больных ХГН нефротической формы.

Таблица 4.

Субъективные симптомы больных группы С с хроническим гломерулонефритом смешанной формы до лечения мебавином.

Жалобы	Степень выраженности			Всего больных
	Максимальная	Умеренная	Незначительная	
Отеки по всему телу	3	4	5	12
Локальные отеки (лицо)	2	5	3	10
Снижение суточного диуреза	6	7	3	16
Головные боли	7	12	6	25
Головокружение	7	10	4	21
Общая слабость	5	12	8	25
Снижение трудоспособности	2	9	9	20

Как видно, из таблицы 4, массивные отеки наблюдались у 12 больных данной группы, из них максимально выраженные отеки отмечали у 1/4 больных, умеренное и незначительное выраженные отеки встречались у 4-х и 5-х больных соответственно.

Локальный отек лица был отмечен у 10 больных в разной степени выраженности, из них у 2 больных отмечался максимально выраженный, умеренно выраженный был у 5-х больных и незначительно выраженный почти у 1/3 пациентов.

Снижение суточного диуреза отмечалось у 16 человек, максимально выраженное у 6 больных, умеренно выраженное отмечалось у 7-и больных, и у 3-х незначительной выраженности соответственно.

Головные боли беспокоили 100% всех больных, максимально выражены были у 7 больных, умеренно выраженные боли отмечались у 12 больных, незначительные у 6 больных.

Головокружение было отмечено у 21 больного, из них максимально выраженное наблюдалось только у 7 больных, умеренное отмечали 10 больных из 21 и незначительное у 4 больных соответственно.

Максимально выраженная общая слабость беспокоила только 5 больных, умеренная и незначительная общая слабость встречались у 12-и и 8-и больных соответственно.

Снижение трудоспособности максимально выраженное было у 2 больных, а умеренная и незначительная отмечалось поровну по 9 больных в каждом случае.

Таким образом, субъективные признаки болезни у пациентов II группы были характерны для больных ХГН смешанной формы и не имели существенных различностей в их перечне и степени выраженности с пациентами I группы.

При объективном исследовании общее состояние у большинства больных в обеих группах было средней тяжести, кожные покровы и видимые

слизистые бледные более чем у половины больных и бледноваты - у 1/3 больных, высыпаний не наблюдалось, отмечались отеки разной степени выраженности, уменьшающиеся к вечеру. Масса тела была повышена у 1/3 больных. Со стороны дыхательной системы: при перкуссии легких определялся легочный звук, аускультативно с двух сторон у всех больных выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание. При исследовании сердечно-сосудистой системы границы сердца у 25 больных (т.е. более в половине случаев) левая граница сердца находилась на 1.5-2.0 см снаружи от левой среднеключичной линии V межреберья, правая и верхняя граница не были изменены. У остальных больных границы сердца были не изменены. Аускультативно нормальная звучность тонов отмечено у 15 больных обследованных, у 35 больных тоны были умеренно приглушены. Выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 7 больных, в основном у больных смешанной формой ХГН. Частота пульса в среднем варьировал от 64 до 100 ударов в минуту.

Со стороны пищеварительной системы выявлено: у 7 пациентов отмечен налет на языке, у 27 (54%) больных визуально живот увеличен за счет отека и асцита различной степени выраженности, у остальных больных живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не были увеличены ни у одного больного. Стул у 28 (57.5%) больных с ХГН был склонен к запорам. У половины больных из обеих групп визуально область почек отечна, симметрична. Почки не пальпировались. Симптом поколачивания отрицательный с 2-х сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, 2-3 раза в день, малыми порциями, моча светло-желтая, мутная. Суточный диурез составлял в среднем 728 ± 13.8 мл.

Таким образом, при объективном исследовании у всех больных были обнаружены характерные черты ХГН.

При поступлении проводились следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, мочевины, креатинин, общий белок), суточная протеинурия, ультразвуковое

исследование почек, ЭКГ, рентгеноскопия органов грудной клетки, определение уровня ТТГ, Т3 и Т4 в крови.

При оценке лабораторно-инструментальных параметров больных ХГН не было обнаружено существенных различий между обеими группами.

Таблица 5.

Лабораторные показатели общего анализа крови больных ХГН нефротической и смешанной формами (M±m) до лечения.

Параметр	Норма	Группа Н	Группа С
Гемоглобин	120-140 Ж	101,6±1,21*	107,3±3,12
г/л	130-160 М		
Эритроциты	3,5-4,5 Ж	3,32±0,44	3,28±0,84
10 ¹² /л	4,1-5,0 М		
Лейкоциты 10 ⁹ /л	3,9-9,0	6,83±0,27	8,25±0,77
СОЭ	2-15 Ж	24,36±2,28*	26,13±0,32*
мм/час	2-10 М		

* p<0.05

В общем анализе крови у больных группы Н обнаружено снижение уровня гемоглобина до 101,6±1,21 г/л, при этом эритроциты составили 3,32±0,44*10¹²/л, СОЭ 24,36±2,28 мм/ч, лейкоциты 6,83±0,27*10⁹/л соответственно. У больных группы С уровень гемоглобина составил 109,3±2,43 г/л, эритроциты были 3,28±0,84*10¹²/л, лейкоциты 8,25±0,77*10⁹/л и СОЭ 26,13±0,32 мм/ч.

Как видно из приведенных параметров, у пациентов обеих групп до лечения имелась нормохромная анемия I степени, повышение уровня СОЭ, что характерно для умеренной активности воспалительного процесса.

При исследовании биохимических параметров крови больных до лечения выявлено следующее (табл.6).

Таблица 6.

Лабораторные показатели биохимического анализа крови больных до лечения.

Параметр	Норма	Группа Н	Группа С
Общий белок г/л	66-87	56,50±1,6*	61,20±1,04 НД
АЛТ, Ед/л	Муж- 0-42 Жен- 0-32	27,15±1,07	30,21±2,16
АСТ, Ед/л	Муж- 0-37 Жен- 0-31	23,4±1,46	24,19±1,46
Креатинин, мкмоль/л	Муж- 53-97 Жен- 44-80	76,3±4,34	96,42±6,04
Мочевина, ммоль/л	1,7-8,3	8,6±0,27	7,9±0,13

* p<0.05

НД – не достоверно

В биохимическом анализе крови выявлено снижение общего белка крови в обеих группах: в группе Н 56,50±1,6 г/л и в группе С 61,20±1,04 г/л. Потеря белка связана с протеинурией, являющейся характерной патогенетической чертой ХГН.

Поскольку больные с ХПН были исключены из исследования, то уровень мочевины и креатинина у больных обеих групп был в пределах нормы и не превышал 8.3 ммоль/л и 97 ммоль/л соответственно, что достоверно не отличалось от нормы.

При исследовании лабораторных показателей мочи больных до лечения выявлено следующее (таб.7)

Таблица 7.

**Лабораторные показатели общего анализа мочи больных ХГН
нефротической и смешанной формами до лечения.**

Параметры	Норма	Группа Н	Группа С
Относительная плотность	1012-1024	1014,3±3,5	1015,4±1,5
Белок ‰	<0,033	5,14±0,43**	4,23±0,68*
Эпителий в поле зрения	4-10/1	4,2±1,6	5,7±2,4
Лейкоциты в поле зрения	До 15 ж 4-8/1 м	5,4±1,8	4.3±1,8

Эритроциты в поле зрения	4-8/1	7,2±1,4	6,3±1,5
Цилиндры в поле зрения	1-2/1	2.31±0.14	2.7±0.23

* p<0.05 ** p<0.01

Таким образом, при исследовании общего анализа мочи, у всех больных выявлена протеинурия, у больных нефротической формой ХГН составила 5,14±0,43, а в группе С 4,23±0,68, удельный вес составил в обеих группах по 1014,3±3,5 и 1015.4±1.5, эритроцитурия – 7.2±1.4 и 6.3±1.5 , цилиндрурия - 2.31±0.14 и 2.7±0.23 соответственно

Таблица 8.

Показания уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных ХГН нефротической и смешанной формами до лечения.

Показатель	Контроль (n=10)	Группа Н	Группа С
ТТГ	2,17±0.35 нмоль/л	5,58±0,17*	4,84±0,32*
Т3	2,07±0,65 пмоль/л	1,52±0,29*	1,87±0,23*
Т4	119,13±18,3 пмоль/л	78,45±3,45*	107,3±2,11*

* p<0.05 (в сравнении с контролем)

Изучение исходного состояния тиреоидного статуса (табл.8) у обследованных больных продемонстрировало следующее: у больных до лечения были обнаружены сдвиги в гормональном статусе в обеих группах: уровень ТТГ был значительно повышен и составил в среднем 5,58 ± 0,17 нмоль/л в группе Н (β<0,05), и чуть ниже 4,84±0,32 нмоль/л в группе С (β<0,05), одновременно отмечено значительное снижение концентрации Т3 и

T4: T3 - $1,52 \pm 0,29$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), и T4 - $78,45 \pm 3,45$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), соответственно группе Н; и T3 - $1,87 \pm 0,23$ нмоль/л и T4 - $107,3 \pm 2,11$ нмоль/л соответственно группе С ($\beta < 0,05$).

Как мы видим показания уровня T3 и T4 в группе С незначительно выше чем в группе Н и показатели уровня гормонов в обеих группах, как известно, характерны для первичного гипотиреоза, но несмотря на общую тенденцию к гипотиреозу наблюдалась неоднородность изменений изученных показателей и их широкое колебание: в группе Н из 25 больных у 15-и (60%) зарегистрировано гипотиреоидное состояние: уровни T3 и T4 были сниженными, а уровень ТТГ повышенным. У 7-и больных (27%) уровни T3, T4 и ТТГ не отличались от нормальных значений (эутиреоз). У 3-х больных (13%) были выявлены явления гипертиреоза - уровни T3 и T4 были выше контрольных значений, уровень ТТГ хотя и имел тенденцию к снижению, но не достиг степени достоверности (табл.9).

Таблица 9.

Тиреоидные гормоны у больных ХГН нефротической формы до лечения (M±m)

Показатель	ТТГ	T3	T4
n=15	$7,83 \pm 0,53^{**}$	$0,86 \pm 0,12^{**}$	$60,28 \pm 3,30^{**}$
n=7	$2,28 \pm 0,48$ нд	$2,32 \pm 0,46$ нд	$102,92 \pm 7,46$ нд
n=3	$1,12 \pm 0,52^*$	$3,92 \pm 0,46^*$	$142,87 \pm 9,23^*$

* $p < 0.05$ (в сравнении с исходным) ** $p < 0.005$ нд - не достоверно

В группе С из 25 больных гипотиреодное состояние наблюдалось у 12-и (48%), эутиреоз у 10-и (40%) и гипертиреоз у 3-х (12%) (табл. 10). У всех больных в обеих группах состояние гипо- и гипертиреоза имело

субклиническое значение и никаких симптомов этого явления не было обнаружено.

Таблица 10.

Тиреоидные гормоны у больных ХГН смешанной формы до лечения (M±m)

Показатель	ТТГ	Т3	Т4
n=12	5,83±0,26**	1,16±0,24**	76,37±2,81*
n=10	3,28±0,32 нд	2,68±0,18 нд	122,25±5,12 нд
n=3	1,75±0,49*	4,31±0,36*	154,87±6,12*

* p<0.05 (в сравнении с исходным) ** p<0.005 нд - не достоверно

УЗИ почек продемонстрировало следующее: уплотнение и утолщение паренхимы почек, т.е. ультрасонографическая характеристика почек обследованных пациентов укладывалась в признаки характерные для ХГН.

На ЭКГ у всех больных ритм синусовый, у 25 больных выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, связанное с повышением АД. Также, у некоторых больных обнаружены признаки метаболических изменений в миокарде, но у большинства больных она оставалась нормальной.

Результаты наших исследований показали, что при ХГН отмечается наличие неярко выраженной нормохромной анемии (I степени), умеренное повышение СОЭ, незначительная гипопротеинемия. Показатели ОАК, ОАМ, БАК, тиреоидного статуса, УЗИ, ЭКГ укладывались в параметры характерные для пациентов с ХГН нефротической и смешанной формами в период обострения заболевания.

3.2. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН нефротической формы

После первичных обследований всем больным была назначена комплексная терапия. Пациенты получали базисную терапию, которая включала диету: стол №7 и медикаментозную патогенетическую и симптоматическую терапию. Стол №7 включает в себя – ограничение потребления соли до 3 г/л с учетом содержания ее в продуктах питания; белки до 1 г на кг массы тела больного; жидкости до 600-800 мл в сутки. Предусматривались, также рекомендации по изменению образа жизни больных: ограничение физических нагрузок, употребление алкоголя, отказ от курения, уменьшение психического напряжения.

Медикаментозная терапия в стационаре включала: глюкокортикостероиды, а именно преднизолон в дозе 0.5 мг/кг/сутки, что в среднем у больных составило 30 мг в сутки в течении 10 дней, по схеме: 4 таблетки в 8.00 утра и 2 таблетки в 10.00 утра после еды запивая стаканом воды, с последующим индивидуальным снижением дозы преднизолона; для улучшения почечного кровотока больные принимали курантил по 25 мг по 2 таблетки 3 раза в день после еды, а также гепарин по 5000 ЕД 4 раза в день (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) подкожно в область живота вокруг пупка под контролем ВСК в течении 5 дней, затем по 2500 ЕД 4 раза в день в течении 5 дней; из диуретиков фуросемид 1%-2 мл в/в стр, после капельницы 1 раз в сутки в течении 10 дней. С целью дезинтоксикации и улучшения микроциркуляции пациентам назначали Реосорбилакт по 200,0 мл в/в капельно через день на курс 5 вливаний, а также антиоксидант Эмоксипин 1%-10 мл+ Хлорид Натрия 0,9%-200 мл в/в капельно, через день, 5 вливаний. У больных, которых было выявлена анемия, назначался Феррум Лек по 100 мг 1 жевательная таблетка 2 раза в день внутрь после еды.

Для более эффективной оценки влияния иммунодепрессанта Мебавин на функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы группу больных нефротической формой ХГН (группа Н), также как и группу больных смешанной формой (группа С) мы разделили на две подгруппы:

Группа Н_м которая будет принимать Мебавин (15 больных) и Н_с для группы сравнения (10 больных), точно также была разделена и группа смешанной формой ХГН: С_м (15 больных) и С_с (10 больных).

Таким образом, группы Н_м и С_м дополнительно к общепринятой патогенетической терапии получали новый растительный иммуносупрессивный препарат Мебавин в дозе 200 мг/сут. Больные групп сравнения: Н_с и С_с получали стандартную патогенетическую и симптоматическую терапию, согласно утвержденным стандартам.

Курс стационарного лечения составил 10 дней, амбулаторного 20 дней. Побочных эффектов от проводимой терапии не наблюдалось. В конце курса стационарного лечения оценивалась динамика субъективных и объективных проявлений болезни, а также лабораторные и инструментальные параметры.

Кроме этого, повторное обследование проводилось через 20 дней, в течение которого больные продолжали принимать амбулаторное лечение. В динамике указанной терапии изучали параметры функционального состояния почек.

3.2.1. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН нефротической формы в группе лечения с Мебавином

Как показали проведенные исследования, после 10 дневного курса комплексного стационарного лечения мебавином, больные с ХГН нефротической формой отмечали положительную динамику по субъективным проявлениям болезни (таб. 11)

Таблица 11

Динамика субъективных проявлений болезни у больных в группе Н_м после лечения (n=15)

Жалобы	Степень выраженности						Всего больных	
	максимальная		Умеренная		Незначительная			
	До лечени	После лечени	До лечени	После лечени	До лечени	После лечени	До лечени	После лечени

	я	я	я	я	я	я	я	я
Отеки по всему телу	2	-	4	1	2	1	8	2
Локальный отек (лицо)	3	-	5	1	4	1	12	2
Снижение суточного диуреза	6	-	5	1	3	1	14	2
Головные боли	3	-	4	-	3	1	10	1
Головокружение	-	-	1	-	2	-	3	-
Общая слабость	4	-	3	1	6	2	13	3
Снижение трудоспособности	2	-	6	-	3	2	11	2

Как видно из таблицы 11, у больных группы Нм отеки прошли не полностью в конце стационарного лечения сохранились у 2 с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Суточный диурез нормализовался у 12 больных и сохранилось снижение количества отделяемой мочи у 2, с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Такая жалоба больных, как головная боль сохранилось только у 1 больного из 10, при этом она была слабой степени выраженности. До лечения эта жалоба отмечалась у 10 больных, будучи у 3 слабо выраженной, у 4 больных умеренно выраженной и 3 максимальной интенсивности. Таким образом, после лечения количество больных с головной болью составило 1/15 от общего количества.

Головокружение беспокоило 3-х больных из этой группы, к концу стационарного лечения этот симптом отсутствовал у всех больных.

После лечения общая слабость сохранилась только у 3-х из 13-и пациентов, при этом у 2-х больных были с незначительной выраженностью.

В результате лечения снижение трудоспособности сохранилось в этой группе больных всего у 2 из 11 (снизилось почти в 5 раз).

Таким образом, при анализе субъективных проявлений болезни у пациентов группы Н_м отмечается полное исчезновение некоторых жалоб, таких как, головокружение, и значительное снижение частоты проявлений и интенсивности большинства из сохранившихся жалоб (отеки, уменьшение суточного диуреза, головные боли, общая слабость, снижение трудоспособности).

После 10 дневного курса комплексного стационарного лечения больных группы Н_м объективные проявления значительно изменились в положительную сторону. Бледность кожи и видимых слизистых, отеки, пастозность лица и поясничной области исчезли. Со стороны легочной системы отклонений не выявлено. В легких у всех больных выслушивалось везикулярное дыхание. Со стороны сердечно-сосудистой системы: аускультативно у 8 больных тоны были умеренно приглушены из них отмечена нормализация тонов у половины больных. Выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 5 больных, после лечения акцент не выявлен. Налет на языке исчез у всех пациентов, у которого он был до лечения. У 8 (53%) больных визуально живот был увеличен за счет отека различной степени выраженности, который прошел после лечения, у всех больных живот при пальпации безболезненный. Стул у 6 (40%) больных, который был склонен к запорам, к концу стационарного лечения нормализовался. Мочеиспускание было свободным, безболезненным, нормальными порциями, светло-желтого цвета.

Таким образом, объективные данные позволили оценить состояние этой группы больных после лечения как относительно удовлетворительное

Динамика лабораторных параметров крови больных после стационарного лечения.

Параметр	Группа Н _м (n=15)		
	До лечения	После лечения	
		10 дней	30 дней
Гемоглобин г/л	101,6±1,21	114.8±1.23*	118.8±1.36*
Эритроцит 10 ¹² /л	3,32±0,44	3.72±0.05*	2.65±0.17*
Лейкоциты 10 ⁹ /л	6,83±0,27	5.74±0.38*	4.41±0.29*
СОЭ, мм /ч	24,36±2,28	15.6±1.38*	13.7±1.26**
Общий белок г/л	56,50±1,6	58,8±0.32 нд	63,3±0.16*
Креатинин сыворотки мкмоль/л	76,3±4,34	66.8±2.12	61.2±1.34
Мочевина ммоль/л	8,6±0,27	6.85±0.35	5.57±0.42

* p<0.05 ** p<0.001 (по сравнению с исходным)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 10 дневного патогенетического (цитостатики (мебавин), глюкокортикостероиды, антиагреганты, антикоагулянты, диуретики) курса лечения с включением антигипертензивных, антианемических препаратов у больных группы Н_м было достоверное повышение уровня гемоглобина с 101,6±1,21 до 114.8±1.23 (p<0,05) и эритроцитов с 3,32±0,44 до 3.72±0.05 (p<0.05), концентрация белка также увеличилась 56,50±1,6 до 58,8±0.32 г/л, но не достоверно, а СОЭ понизилась с 24,36±2,28 до 15.6±1.38 мм/ч (p<0.05), что соответствовало верхним границам нормальных значений. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились.

Таким образом, после 10 дневного курсового лечения у больных группы Н_м в общем анализе крови показатели гемоглобина и эритроцита повышались, а СОЭ снизилась до нормальных значений. Это свидетельствует о купировании активности хронического гломерулонефрита.

Таблица 13.

Динамика лабораторных показателей мочи у больных группы Н_м

Параметры	До лечения	После лечения	
		10 дней	3 мес
Относительная плотность	1014,4±4,2	1011,8±6,4	1013,5±2,2
Белок %	5,14±0,43	2,6±0,75*	0,68±0,06**
Эпителий	4,8±1,2	3,2 ±0,2	2,7±2,2*
Лейкоцит	4.6±1.6	3.8±1.2*	3.5±1,4*
Эритроциты	10.81±1.22	7.02±0.43*	2.08±0.31**
Цилиндры	2.05±0.04	abs	abs

*p<0,05

**p<0,01

При изучении динамики лабораторных показателей мочи после стационарного лечения установлено следующие: выделение белка с мочой значительно уменьшилось с 5,14±0,43% до 2,6±0,75% (p<0.05), этот параметр достиг верхней границы нормы 0,68±0,06** (p<0.01). Удельный вес мочи снизился с 1014,4±4,2 до 1011.8±6.4 (p<0.05). Эпителий в моче также снизился с 4,8±1,2 до 3,2±0,2, количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия снизилась с 10.81±1.22 до 7,02±0.43 в поле зрения (p<0.05), цилиндры после лечения не выявились.

Таким образом, при общем анализе мочи больных группы Н_м после 10 дневного лечения белок снизился на 50%, а через месяц в сравнении с исходным на 87% . Эпителий снизился в 4 раза, эритроциты на 26%, а через

месяц в сравнении с исходным на 81%, лейкоцитурия и цилиндрурия отсутствовали.

Таким образом, после 10 дневного комплексного лечения в показателях лабораторно-инструментальных исследований существовало выраженная динамика в положительную сторону.

После выписки из стационара больные продолжали принимать: патогенетическую и симптоматическую терапию и были на амбулаторном наблюдении.

К концу 1-го месяца терапии жалобы больных значительно уменьшились. Симптомы ХГН такие, как массивные отеки, головные боли отсутствовали у больных. Однако, только у одного больного наблюдалось незначительное снижение трудоспособности. При объективном осмотре общее состояние больных этой группы было удовлетворительным. Со стороны дыхательной системы отклонений не выявлено. При физикальном исследовании ССС выявлено: аускультативно нормальная звучность тонов отмечено у 2 обследованных больных, у 3 больных тоны были умеренно приглушены, не резко выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 2 больных. Частота пульса в среднем варьировал от 66 до 75 ударов в минуту.

При повторном исследовании общего и биохимического анализа крови выявилось (табл. 11, 12): уровень гемоглобина увеличился с 101.6 ± 1.21 до 118.8 ± 1.36 ($p < 0,05$), т.е. на 17%, хотя и оставался ниже порогового уровня; концентрация общего белка повысилась с $56,50 \pm 1,6\%$ на $63,30 \pm 0,16\%$ ($p < 0,05$) на 12% соответственно, достигнув диапазона нормальных значений; Уровень СОЭ достиг нормальных значений, креатинин и мочевина оставались в пределах нормы соответственно.

В конце месячной терапии проба Нечипоренко продемонстрировала (табл. 14) ту же картину с тенденцией снижения эритроцитурии, цилиндрурии и лейкоцитурии.

**Показания уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных ХГН нефротической формы
после лечения Мебавином.**

Параметры	Группа Н _м (n=15)	
	До лечения	Через 30 дней
ТТГ	5,58±0,17	3,6±0,15**
Т3	1,52±0,29	1,78±0,13*
Т4	78,45±3,45	106,41±1,96*

* p<0.05

** p<0.01 (в сравнении с исходным)

После месячного применения препарата Мебавин состояния тиреоидного статуса (табл.14) у обследованных больных продемонстрировало следующее: уровень ТТГ достоверно снизился в сравнении с исходным $3,6 \pm 0,15$ нмоль/л ($\beta < 0,01$), одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - $1,78 \pm 0,13$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), и Т4 – $106,41 \pm 1,96$ нмоль/л ($\beta < 0,05$).

Таблица 15.

**Тиреоидные гормоны у больных ХГН нефротической формы
после лечения (M±m) (n=15)**

Показатель	ТТГ	Т3	Т4
n=5	4,63±0,41**	1,08±0,12*	65,28±3,30**
n=3	2,48±0,25 нд	2,16±0,03 нд	110,18±4,25 нд
n=2	1,32±0,26*	3,11±0,23*	128,26±3,41*

* p<0.05 (в сравнении с исходным)

** p<0.005

нд - не

достоверно

Из 6 больных гипотиреодное состояние сохранилось у 5 (снижение на 17%), больные с эутиреоидным состоянием увеличились на 50%, у 2-х больных сохранились явления гипертиреоза.

При ЭКГ исследовании практически у всех больных сохранились признаки ГЛЖ, после лечения у единичных больных сохранились умеренные метаболические изменения миокарда.

При УЗИ исследовании почек после комплексного лечения ТПП было в пределах нормы.

Таким образом, после месячного курса лечения по жалобам, объективному осмотру и лабораторно-инструментальным данным в общем состоянии больных наблюдается динамика в положительную сторону.

3.2.2. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН нефротической формы в группе сравнения после стандартного лечения

После 10 дневного курса комплексного стационарного стандартного патогенетического лечения больные с ХГН нефротической формой отмечали положительную динамику по субъективным проявлениям болезни (таб. 16)

Таблица 16

Динамика субъективных проявлений болезни у больных в группе Н_с после лечения (n=10)

Жалобы	Степень выраженности						Всего больных	
	максимальная		Умеренная		Незначительная			
	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я
Отеки по всему телу	2	-	3	2	2	2	7	4
Локальный отек (лицо)	1	-	3	2	4	1	8	3
Снижение	4	-	3	3	2	1	9	4

суточного диуреза								
Головные боли	2	-	4	1	2	2	8	3
Головокружение	-	-	1	-	1	-	2	-
Общая слабость	2	-	3	3	5	2	10	5
Снижение трудоспособности	2	-	6	2	2	2	10	4

Как видно из таблицы 16, у больных группы Нс отеки прошли не полностью, в конце стационарного лечения сохранились у 4 с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Суточный диурез нормализовался у 5 больных и сохранилось снижение количества отделяемой мочи у 4-х, с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Такая жалоба больных, как головная боль сохранилось у 3-х больных из 8, при этом она также была слабой и средней степени выраженности.

Головокружение беспокоило 2-х больных из этой группы, к концу стационарного лечения этот симптом отсутствовал у всех больных.

После лечения общая слабость сохранилась у половины пациентов, при этом у 2-х больных были с незначительной выраженностью, а у остальных 3-х средней степени выраженности..

В результате лечения снижение трудоспособности сохранилось в этой группе больных всего у 2 из 11 (снизилось почти в 5 раз).

Таким образом, при анализе субъективных проявлений болезни у пациентов группы Нс отмечается полное исчезновение некоторых жалоб,

таких как, головокружение, и снижение частоты проявлений и интенсивности большинства из сохранившихся жалоб (отеки, уменьшение суточного диуреза, головные боли, общая слабость, снижение трудоспособности).

После 10 дневного курса комплексного стационарного лечения больных группы Н_c объективные проявления значительно изменились в положительную сторону. Бледность кожи и видимых слизистых, отеки, пастозность лица и поясничной области исчезли. Со стороны легочной системы отклонений не выявлено. В легких у всех больных выслушивалось везикулярное дыхание. Со стороны сердечно-сосудистой системы: аускультативно у 6-и больных тоны были умеренно приглушены из них отмечена нормализация тонов у 4-х больных. Выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 2 больных, после лечения акцент не выявлен. Налет на языке исчез у всех пациентов, у которого он был до лечения. У 4 больных визуально живот был увеличен за счет отека различной степени выраженности, который прошел после лечения, у всех больных живот при пальпации безболезненный. Стул у 5 больных, который был склонен к запорам, к концу стационарного лечения нормализовался. Мочеиспускание было свободным, безболезненным, нормальными порциями, светло-желтого цвета.

Таким образом, объективные данные позволили оценить состояние этой группы больных после лечения как относительно удовлетворительное.

Таблица 17

Динамика лабораторных параметров крови больных после стационарного лечения.

Параметр	Группа Н _c (n=10)		
	До лечения	После лечения	
		10 дней	30 дней
Гемоглобин г/л	101,6±1,21	108.8±1.12	110.8±1.25*

Эритроцит $10^{12}/л$	3,32±0,44	3.54±0.16	3.83±0.11*
Лейкоциты $10^9/л$	6,83±0,27	5.87±0.21	4.98±0.15*
СОЭ, мм /ч	24,36±2,28	19.2±1.06*	15.16±1.12**
Общий белок г/л	56,50±1,6	58,4±0.46	61,5±0.24*
Креатинин сыворотки мкмоль/л	76,3±4,34	70.2±1,37	68.4±1.19
Мочевина ммоль/л	8,6±0,27	7.18±0.26	6.31±0.07

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ (в сравнении с исходным)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 10 дневного патогенетического (цитостатики (мебавин), глюкокортикостероиды, антиагреганты, антикоагулянты, диуретики) курса лечения с включением антигипертензивных, антианемических препаратов у больных группы Н_c было недостоверное повышение уровня гемоглобина с 101,6±1,21 до 108.8±1.12 и эритроцитов с 3,32±0,44 до 3.54±0.16, концентрация белка также увеличилась 56,50±1,6 до 58,4±0.46 г/л, также не достоверно, а СОЭ понизилась с 24,36±2,28 до 19.2±1.06 мм/ч ($p < 0.05$), однако, не достигло своих нормальных значений. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились.

Таблица 18.

Динамика лабораторных показателей мочи у больных группы Н_c

Параметры	До лечения	После лечения	
		10 дней	Через мес
Относительная	1014,4±4,2	1012,8±4,1	1011,5±0,62

плотность			
Белок %	5,14±0,43	2,8±0,82*	0,94±0,14**
Эпителий	4,8±1,2	4,2 ±0,7	3,7±1,8
Лейкоцит	4.6±1.6	4.2±0,15	3.9±0,96
Эритроциты	10.81±1.22	8.22±0.21*	6.24±0.19**
Цилиндры	2.05±0.04	1,67±0,16	abs

*p<0,05

**p<0,01

При изучении динамики лабораторных показателей мочи после стационарного лечения установлено следующие: выделение белка с мочой значительно уменьшилось с 5,14±0,43% до 2,8±0,82% ($p<0.05$), через месяц этот параметр достоверно уменьшился до 0,94±0,14** ($p<0.01$). Удельный вес мочи снизился с 1014,4±4,2 до 1012.8±4,1 ($p<0.05$). Эпителий в моче также снизился с 4,8±1,2 до 4,2±0,7, количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия снизилась с 10.81±1.22 до 8,22±0.21 в поле зрения ($p<0.05$), цилиндры через месяц после лечения не выявились.

Таким образом, при общем анализе мочи больных группы Н_с после 10 дневного лечения белок снизился почти на 46%, а через месяц в сравнении с исходным на 82% . Эпителий снизился незначительно, эритроциты на 24%, а через месяц в сравнении с исходным на 43%, лейкоцитурия и цилиндрурия изменились незначительно в сравнении с исходным.

Таким образом, после 10 дневного комплексного лечения в показателях лабораторно-инструментальных исследований существовала средняя динамика в положительную сторону.

После выписки из стационара больные продолжали принимать: патогенетическую и симптоматическую терапию и были на амбулаторном наблюдении.

К концу 1-го месяца терапии жалобы больных значительно

уменьшились. Симптомы ХГН такие, как массивные отеки, головные боли отсутствовали у больных. Однако, только у 2-х больных наблюдалось незначительное снижение трудоспособности. При объективном осмотре общее состояние больных этой группы было относительно удовлетворительным. Со стороны дыхательной системы отклонений не выявлено. При физикальном исследовании ССС выявлено: аускультативно нормальная звучность тонов отмечено у 3 обследованных больных, у 4 больных тоны были умеренно приглушены, не резко выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 3 больных. Частота пульса в среднем варьировал от 69 до 78 ударов в минуту.

При повторном исследовании общего и биохимического анализа крови выявилось (табл. 17): уровень гемоглобина увеличился с 101.6 ± 1.21 до 110.8 ± 1.25 ($p < 0,05$), т.е. на 10%, хотя и оставался ниже порогового уровня; концентрация общего белка повысилась с $56,50 \pm 1,6\%$ на $61,50 \pm 0,24\%$ ($p < 0,05$) соответственно, достигнув диапазона нормальных значений; Уровень СОЭ достиг верхней границы нормальных значений, креатинин и мочевина оставались в пределах нормы соответственно.

Таблица 1

Показания уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных ХГН нефротической формы после стандартного лечения

Параметры	Группа Н _м n=15	
	До лечения	Через 30 дней
ТТГ	$5,58 \pm 0,17$	$3,94 \pm 0,53^*$
Т3	$1,52 \pm 0,29$	$1,68 \pm 0,68$ нд
Т4	$78,45 \pm 3,45$	$82,35 \pm 6,42$ нд

* $p < 0.05$

нд- не достоверно (в сравнении с исходным)

После месячного стандартного лечения состояния тиреоидного статуса (табл.19) у обследованных больных уровень ТТГ достоверно снизился в сравнении с исходным $3,94 \pm 0,53$ нмоль/л ($p < 0,05$), одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - $1,68 \pm 0,68$ нмоль/л, и Т4 – $82,35 \pm 6,42$ нмоль/л, которые не достигли достоверных результатов.

Таблица 20.

**Тиреоидные гормоны у больных ХГН нефротической формы
после стандартного лечения ($M \pm m$) (n=10)**

* $p < 0.05$ (в сравнении с исходным) ** $p < 0.005$ нд - не достоверно

Показатель	ТТГ	Т3	Т4
n=6	$4,81 \pm 0,24^{**}$	$1,02 \pm 0,18^*$	$55,28 \pm 3,09^*$
n=3	$2,03 \pm 0,12$ нд	$2,07 \pm 0,52$ нд	$112,04 \pm 2,14$ нд
n=2	$1,84 \pm 0,16^*$	$3,26 \pm 0,11^*$	$128,08 \pm 3,13^*$

Из 7 больных гипотиреоидное состояние сохранилось у 6 (снижение на 12%), больные с эутиреоидным состоянием увеличились до 42%, У 3-х больных сохранились явления гипертиреоза(10%).

При ЭКГ исследовании практически у всех больных сохранились признаки ГЛЖ, после лечения у единичных больных сохранились умеренные метаболические изменения миокарда.

При УЗИ исследовании почек после комплексного лечения ТПП было в пределах нормы.

Таким образом, после месячного курса лечения по жалобам, объективному осмотру и лабораторно-инструментальным данным в общем состоянии больных наблюдается динамика в положительную сторону.

3.2.3. Сравнительная динамика результатов исследования полученных в обеих группах

Таблица 21

Соотношения показателей общего и биохимического анализа крови

обеих групп.

Параметр	До лечения	После лечения	
		Группа Н _м	Группа Н _с
Гемоглобин г/л	101,6±1,21	118.8±1.36 нд	110.8±1.25
Эритроцит 10 ¹² /л	3,32±0,44	3.65±0.17 нд	3.83±0.11
Лейкоциты 10 ⁹ /л	6,83±0,27	4.41±0.29*	4.98±0.15
СОЭ, мм /ч	24,36±2,28	11.7±1.26*	15.16±1.12
Общий белок г/л	56,50±1,6	63,3±0.16 нд	61,5±0.24
Креатинин сыворотки мкмоль/л	76,3±4,34	61.2±1.34	68.4±1.19
Мочевина ммоль/л	8,6±0,27	5.57±0.42	6.31±0.07

* p<0.05 нд – не достоверно (в сравнение между группами)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 30 дневного лечения с Мебавином у больных группы Н_м было достоверное повышение уровня гемоглобина с 101,6±1,21 до 118.8±1.36 (p<0,05) и недостоверное повышение эритроцитов с 3,32±0,44 до 3,65±0.17.

В группе Н_с которая в сравнении с группой Н_м получала только стандартное патогенетическое лечение уровень гемоглобина в сравнении с контролем повысился недостоверно с 101,6±1,21 до 110.8±1.25, уровень эритроцитов с 3,32±0,44 до 3,83±0.11 также не достиг уровня достоверности. Разница между концентрациями уровня гемоглобина и эритроцитов между группами также показывает недостоверный результат. Показатели СОЭ и лейкоцитов между группами свидетельствуют о небольшом преимуществе препарата Мебавин в отношении воспалительного процесса (p<0.05). Концентрация белка у больных принимавших Мебавин незначительно выше чем у больных получавших стандартное лечение, всего на 1,8 г/л, также не достоверно. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что Мебавин в сравнении со стандартной патогенетической терапии незначительно лучше подавляет активность хронического гломерулонефрита.

Таблица 22.

Соотношения показателей ОАМ анализа мочи обеих групп.

Параметры	До лечения	После лечения	
		Группа Н _м	Группа Н _с
Относительная плотность	1014,4±4,2	1013,5±2,2	1011,5±0,62 нд
Белок %	5,14±0,43	0,68±0,06*	0,94±0,14
Эпителий	4,8±1,2	2,7±2,2	3,7±1,8
Лейкоцит	4.6±1.6	3.5±1,4	3.9±0,96
Эритроциты	10.81±1.22	2.08±0.31**	6.24±0.19
Цилиндры	2.05±0.04	abs	abs

*p<0,05

**p<0,01

нд – не достоверно

При сравнении выделение белка с мочой результаты показывают преимущество группы Мебавина: в группе Н_м на 28% меньше чем в группе которая получала стандартное лечение ($p<0.05$), этот параметр достиг верхней границы нормы ($0,68\pm0,06$). Разница между удельным весом мочи незначительная. Эпителий в моче и количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия в группе принимавшей Мебавин снизилась почти в три раза в сравнении с группой Н_с ($p<0,01$), цилиндры после лечения в обеих группах не выявились.

Таким образом, результаты показывают преимущество препарата Мебавин в сравнении со стандартным лечением в отношении протеинурии и эритроцитурии.

Таблица 2

Соотношения показателей уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных обеих групп

Параметры	После лечения	
	Н _м	Н _с
ТТГ	3,6±0,15*	3,94±0,53
Т3	1,78±0,13*	1,68±0,68
Т4	106,41±1,96*	91,35±6,42

* p<0.05 (в сравнении между группами)

После месячного лечения уровень ТТГ в группе Н_м в сравнении с группой Н_с снизился на 9% больше, т. е. незначительно (p<0.05) и не достиг своих нормальных значений, одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4 на 10% и на 9%, соответственно, больше в группе принимавшей Мебавин. По вышеуказанным результатам можно делать вывод о том, что препарат Мебавин в исследуемые сроки улучшает функциональное состояние тиреоидной системы, однако без достижения нормальных значений этих гормонов.

3.3. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН смешанной формы

3.3.1. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН смешанной формы в группе лечения с Мебавином

Как показали проведенные исследования, после 10 дневного курса комплексного стационарного лечения мебавином, больные с ХГН смешанной формой отмечали положительную динамику по субъективным проявлениям болезни (таб. 24)

Таблица 24

Динамика субъективных проявлений болезни у больных в группе С_м после лечения Мебавином (n=15)

Жалобы	Степень выраженности			Всего больных
	максимальная	Умеренная	Незначительная	

	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я
Отеки по всему телу	1	-	4	-	2	-	7	-
Локальный отек (лицо)	2	-	1	1	3	1	6	2
Снижение суточного диуреза	4	-	3	2	3	1	10	3
Головные боли	3	-	6	1	4	3	13	4
Головокружение	1	-	4	-	3	-	8	-
Общая слабость	3	-	6	-	6	2	15	2
Снижение трудоспособности	3	-	4	-	5	2	12	2

Как видно из таблицы 24, у больных группы См отеки в конце стационарного лечения исчезли у всех больных.

Суточный диурез нормализовался у 7 больных и сохранилось снижение количества отделяемой мочи у 3-х, с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Такая жалоба больных, как головная боль сохранилось только у 4-х больных из 13, при этом она была умеренной и незначительной степени выраженности. Головокружение беспокоило 8 больных из этой группы, к концу стационарного лечения этот симптом отсутствовал у всех больных.

После лечения общая слабость сохранилась только у 2-х из 15-и

пациентов, при этом с незначительной выраженностью.

В результате лечения снижение трудоспособности сохранилось в этой группе больных всего у 2 из 12 (снизилось в 6 раз).

Таким образом, при анализе субъективных проявлений болезни у пациентов группы С_м отмечается полное исчезновение некоторых жалоб, таких как, отёки по всему телу и головокружение, и значительное снижение частоты проявлений и интенсивности большинства из сохранившихся жалоб (уменьшение суточного диуреза, головные боли, общая слабость, снижение трудоспособности).

После 10 дневного курса комплексного стационарного лечения больных группы С_м объективные проявления значительно изменились в положительную сторону. Бледность кожи и видимых слизистых, отеки, пастозность лица и поясничной области исчезли. Со стороны легочной системы также как и в группе больных нефротической формы отклонений не выявлено. В легких у всех больных выслушивалось везикулярное дыхание. Со стороны сердечно-сосудистой системы: аускультативно у 6 больных тоны были умеренно приглушены из них отмечена нормализация тонов у половины больных. Выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 8 больных, после лечения акцент не выявлен. Налет на языке исчез у всех пациентов, у которого он был до лечения. У 1 больного визуально живот был увеличен за счет отека различной степени выраженности, который прошел после лечения, у остальных больных живот при пальпации безболезненный. Стул у 4 (40%) больных, который был склонен к запорам, к концу стационарного лечения нормализовался. Мочеиспускание было свободным, безболезненным, нормальными порциями, светло-желтого цвета.

Таким образом, объективные данные позволили оценить состояние этой группы больных после лечения как относительно удовлетворительное

Таблица 25

Динамика лабораторных параметров крови больных после стационарного

лечения.

Параметр	Группа С _м (n=15)		
	До лечения	После лечения	
		10 дней	30 дней
Гемоглобин г/л	107,3±3,12	111,3±2.40	115.1±4,62
Эритроцит 10 ¹² /л	3,28±0,84	3.56±0.15	3.65±0.23
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,25±0,77	5.32±0.64*	3.21±0.53**
СОЭ, мм /ч	26,13±0,32	14.4±1.26**	13.44±1.45**
Общий белок г/л	60,20±1,11	64,4±0.15 нд	66,7±1.36*
Креатинин сыворотки мкмоль/л	96,42±6,04	82.4±3,65	74,3±1.23
Мочевина ммоль/л	7,9±0,13	6.88±0.42	5.66±0.27

* p<0.05 ** p<0.01 (в сравнении с исходным)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 30 дневного патогенетического курса лечения у больных группы С_м было значительное повышение уровня гемоглобина с 107,3±3,12 до 115,1±4,62 (p<0.05), т.е. на 17%, хотя и оставался ниже порогового уровня и эритроцитов с 3,28±0,84 до 3.65±0.23 (p<0.05), концентрация белка также увеличилось с 60,20±1,11 до 66,7±1.36, также достоверно, на 12% соответственно, достигнув диапазона нормальных значений, а СОЭ понизилась достоверно с 26,13±0,32 до 13.44±1.45** (p<0.001), что соответствовало верхним границам нормальных значений. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились.

Таким образом, после 30 дневного курсового лечения у больных группы С_м в общем анализе крови показатели гемоглобина и эритроцита значительно

повысились, а СОЭ снизилась до нормальных значений, последнее свидетельствует также как и в группе Н_м о купировании активности хронического гломерулонефрита.

Таблица 26.

Динамика лабораторных показателей мочи у больных группы С_м

Параметры	До лечения	После лечения	
		10 дней	3 мес
Относительная плотность	1015,4±1,5	1014,2±5,1	1015,2±4,4
Белок %	4,23±0,68	2,8±0,47*	0,42±0,18**
Эпителий	5,7±2,4	4,4 ±0,34	4,1 ±0,77*
Лейкоцит	4.3±1,8	2.8±1.6*	2.1±1.3*
Эритроциты	6,3±1,5	5.32±0.16*	5.43±0.82*
Цилиндры	2.7±0.23	abs	abs

*p<0,05

**p<0,01

При изучении динамики лабораторных показателей мочи после стационарного лечения установлено следующие: выделение белка с мочой через месяц после лечения значительно уменьшилось с 4,23±0,68 до 0,42±0,18, этот параметр достиг верхней границы нормы ($p<0.001$). Эпителий в моче также снизился с 5,7±2,4 до 4,1±0,77 ($p<0.05$), количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия снизилась с 6,3±1,5 до 5.43±0.82* в поле зрения ($p<0.05$), цилиндры после лечения не выявились.

Таким образом, при общем анализе мочи больных группы С_м после 10 дневного лечения белок снизился на 34%, а через месяц в сравнении с исходным на 90% . Эпителий снизился на 13% и 19%, соответственно, эритроциты на 16%, а через месяц в сравнении с исходным на 18%, лейкоцитурия и цилиндрурия отсутствовали.

Таким образом, после 30 дневного комплексного лечения в показателях лабораторно-инструментальных исследований существовала выраженная динамика в положительную сторону.

Таблица 2

Показания уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных ХГН смешанной формы после лечения Мебавином.

Параметры	Группа С _м (n=10)	
	До лечения	Через 30 дней
ТТГ	4,84±0,32	3,52±0,83*
Т3	1,87±0,23	2,06±0,33*
Т4	85,30±2,11	108,62±3,32**

* p<0.05

** p<0.01 (в сравнении с исходным)

После месячного применения препарата Мебавин состояния тиреоидного статуса (табл.27) у обследованных больных продемонстрировало следующее: уровень ТТГ достоверно снизился в сравнении с исходным 3,52 ± 0,83 нмоль/л (p<0,05), одновременно отмечено значительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - 2,06±0,33 нмоль/л (p<0,05), и Т4 – 108,62±3,32 нмоль/л (p<0,01).

Таблица 28.

Тиреоидные гормоны у больных ХГН смешанной формы после лечения (M±m) (n=15)

Показатель	ТТГ	Т3	Т4

n=6	4,52±0,33**	1,12±0,23*	67,36±2,16**
n=8	2,37±0,42 нд	2,27±0,26 нд	112,05±3,18 нд
n=1	1,44*	3,45*	131,12*

* $p < 0.05$ (в сравнении с исходным) ** $p < 0.005$ нд - не достоверно

Из 7 больных гипотиреодное состояние сохранилось у 6 (снижение на 13%), больные с эутиреодным состоянием увеличились на 22%, У одного больного сохранились явления гипертиреоза.

При ЭКГ исследовании практически у всех больных сохранились признаки ГЛЖ, после лечения у единичных больных сохранились умеренные метаболические изменения миокарда.

При УЗИ исследовании почек после комплексного лечения ТПП было в пределах нормы.

Таким образом, после месячного курса лечения по жалобам, объективному осмотру и лабораторно-инструментальным данным в общем состоянии больных наблюдается динамика в положительную сторону.

3.3.2. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГН смешанной формы в группе сравнения после стандартного лечения

После 10 дневного курса комплексного стационарного стандартного патогенетического лечения больные с ХГН смешанной формой отмечали положительную динамику по субъективным проявлениям болезни (таб. 29)

Таблица 29

Динамика субъективных проявлений болезни у больных в группе С_c после лечения (n=10)

Жалобы	Степень выраженности						Всего больных	
	максимальная		Умеренная		Незначительная			
	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечени я
Отеки по всему телу	2	-	3	1	3	2	8	3
Локальный отек (лицо)	1	-	4	1	4	1	9	2
Снижение суточного диуреза	3	-	3	3	2	1	8	4
Головные боли	2	-	5	1	2	2	9	3
Головокружение	-	-	2	-	2	-	4	-
Общая слабость	2	-	3	2	5	2	10	4
Снижение трудоспособности	2	-	6	1	2	2	10	3

Как видно из таблицы 29, у больных группы Сс отеки прошли не полностью, в конце стационарного лечения сохранились у 3 с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Суточный диурез нормализовался у 4 больных и сохранилось снижение количества отделяемой мочи у 4-х, с умеренной и незначительной степенью выраженности.

Такая жалоба больных, как головная боль сохранилось у 3-х больных из 9,

при этом она также была слабой и средней степени выраженности.

Головокружение беспокоило 4-х больных из этой группы, к концу стационарного лечения этот симптом отсутствовал у всех больных.

После лечения общая слабость сохранилась у 40% пациентов, при этом у 2-х больных были с незначительной выраженностью, а у остальных 2-х средней степени выраженности..

В результате лечения снижение трудоспособности сохранилось в этой группе больных всего у 3 из 10 (снизилось почти в 3,5 раза).

Таким образом, при анализе субъективных проявлений болезни у пациентов группы С_c отмечается полное исчезновение некоторых жалоб, таких как, головокружение, и снижение частоты проявлений и интенсивности большинства из сохранившихся жалоб (отеки, уменьшение суточного диуреза, головные боли, общая слабость, снижение трудоспособности).

После 10 дневного курса комплексного стационарного лечения больных группы С_c объективные проявления значительно изменились в положительную сторону. Бледность кожи и видимых слизистых, отеки, пастозность лица и поясничной области исчезли. Со стороны легочной системы отклонений не выявлено. В легких у всех больных выслушивалось везикулярное дыхание. Со стороны сердечно-сосудистой системы: аускультативно у 6-и больных тоны были умеренно приглушены из них отмечена нормализация тонов у 4-х больных. Выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 2 больных, после лечения акцент не выявлен. Налет на языке исчез у всех пациентов, у которого он был до лечения. У 4 больных визуально живот был увеличен за счет отека различной степени выраженности, который прошел после лечения, у всех больных живот при пальпации безболезненный. Стул у 5 больных, который был склонен к запорам, к концу стационарного лечения нормализовался. Мочеиспускание было свободным, безболезненным, нормальными порциями, светло-желтого цвета.

Таким образом, объективные данные позволили оценить состояние этой группы больных после лечения как относительно удовлетворительное.

Таблица 30

Динамика лабораторных параметров крови больных после стационарного лечения.

Параметр	Группа С _c (n=10)		
	До лечения	После лечения	
		10 дней	30 дней
Гемоглобин г/л	107,3±3,12	109.8±1.32	111.2±2.24 нд
Эритроцит 10 ¹² /л	3,32±0,44	3.54±0.16	3.83±0.11*
Лейкоциты 10 ⁹ /л	6,83±0,27	5.87±0.21	4.98±0.15*
СОЭ, мм /ч	26,13±0,32	23.2±1.06	19.22±1.17*
Общий белок г/л	60,20±1,11	62,4±0.46	64,1±1.39
Креатинин сыворотки мкмоль/л	76,3±4,34	70.2±1,37	68.4±1.19
Мочевина ммоль/л	8,6±0,27	7.18±0.26	6.31±0.07

* p<0.05 ** p<0.01 (в сравнении с исходным)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 10 дневного патогенетического (цитостатики (мебавин), глюкокортикостероиды, антиагреганты, антикоагулянты, диуретики) курса лечения с включением антигипертензивных, антианемических препаратов у больных группы С_c было недостоверное повышение уровня гемоглобина с 107,3±3,12 до 109.8±1.32 и эритроцитов с 3,32±0,44 до 3.54±0.16, концентрация белка также увеличилось 60,20±1,11 до 62,4±0.46 г/л, также не достоверно, а СОЭ понизилась с 26,13±0,32 до 23.2±1.06 мм/ч (p<0.05),

однако, не достигло своих нормальных значений. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились.

Таблица 31.

Динамика лабораторных показателей мочи у больных группы С_c

Параметры	До лечения	После лечения	
		10 дней	Через мес
Относительная плотность	1015,4±1,5	1012,8±4,1	1012,5±7,45
Белок %	4,23±0,68	2,8±0,82*	0,54±0,12**
Эпителий	5,7±2,4	4,2 ±0,7	3,7±1,8
Лейкоцит	4.3±1,8	4.2±0,15	3.9±0,96
Эритроциты	6,3±1,5	8.22±0.21*	6.24±0.19**
Цилиндры	2.7±0.23	1,67±0,16	abs

*p<0,05

**p<0,001

При изучении динамики лабораторных показателей мочи после стационарного лечения установлено следующие: выделение белка с мочой значительно уменьшилось с 4,23±0,68 до 2,8±0,82% ($p<0.05$), через месяц этот параметр достоверно уменьшился до 0,54±0,12** ($p<0.001$). Удельный вес мочи снизился с 1015,4±1,5 до 1012.5±7,45 ($p<0.05$). Эпителий в моче также снизился с 5,7±2,4 до 4,2±0,7, количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия снизилась с 6,3±1.5 до 8,22±0.21 в поле зрения ($p<0.05$), цилиндры через месяц после лечения не выявились.

Таким образом, при общем анализе мочи больных группы С_c после 10 дневного лечения белок снизился почти на 44%, а через месяц в сравнении с исходным на 88% . Эпителий снизился незначительно, эритроциты на 20%, а

через месяц в сравнении с исходным на 39%, лейкоцитурия и цилиндрурия изменились незначительно в сравнении с исходным.

Таким образом, после 10 дневного комплексного лечения в показателях лабораторно-инструментальных исследований существовала средняя динамика в положительную сторону.

После выписки из стационара больные продолжали принимать: патогенетическую и симптоматическую терапию и были на амбулаторном наблюдении.

К концу 1-го месяца терапии жалобы больных значительно уменьшились. Симптомы ХГН такие, как массивные отеки, головные боли отсутствовали у больных. Однако, только у 2-х больных наблюдалось незначительное снижение трудоспособности. При объективном осмотре общее состояние больных этой группы было относительно удовлетворительным. Со стороны дыхательной системы отклонений не выявлено. При физикальном исследовании ССС выявлено: аускультативно нормальная звучность тонов отмечено у 3 обследованных больных, у 4 больных тоны были умеренно приглушены, не резко выраженный акцент II тона на аорте выслушивался у 3 больных. Частота пульса в среднем варьировал от 69 до 78 ударов в минуту.

При повторном исследовании общего и биохимического анализа крови выявилось (табл. 30): уровень гемоглобина увеличился с 107.3 ± 3.12 до 111.2 ± 2.24 (нд), т.е. на 10%, хотя и оставался ниже порогового уровня; концентрация общего белка повысилась с $60,20 \pm 1,11$ на $64,10 \pm 1,39$ ($p < 0,05$) соответственно, достигнув диапазона нормальных значений; Уровень СОЭ достиг верхней границы нормальных значений, креатинин и мочевина оставались в пределах нормы соответственно.

Таблица 32.

**Показания уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных ХГН смешанной формы
после стандартного лечения**

Параметры	Группа Сс n=10	
	До лечения	Через 30 дней
ТТГ	4,84±0,32	3,78±0,43*
Т3	1,87±0,23	1,92±0,27 нд
Т4	85,3±2,11	98,25±2,54*

* p<0.05 нд- не достоверно (в сравнении с исходным)

После месячного стандартного лечения состояния тиреоидного статуса (табл.32) у обследованных больных: уровень ТТГ достоверно снизился в сравнении с исходным $3,78 \pm 0,43$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - $1,92 \pm 0,27$ нмоль/л, и Т4 – $98,25 \pm 2,54$ ($\beta < 0,05$) нмоль/л, которые достигли достоверных результатов.

Таблица 33.

**Тиреоидные гормоны у больных ХГН смешанной формы
после стандартного лечения (M±m) (n=10)**

* p<0.05 (в сравнении с исходным) ** p<0.005 нд - не достоверно

Показатель	ТТГ	Т3	Т4
n=6	4,63±0,41**	1,15±0,11*	54,42±4,11*
n=2	2,16±0,34 нд	2,16±0,43 нд	118,11±2,33 нд
n=2	1,90*	3,37*	125,22*

Из 8 больных гипотиреодное состояние сохранилось у 6, больные с эутиреоидным состоянием увеличились на 12%, У двоих сохранились явления гипертиреоза.

При ЭКГ исследовании практически у всех больных сохранились признаки ГЛЖ, после лечения у единичных больных сохранились умеренные

метаболические изменения миокарда.

При УЗИ исследовании почек после комплексного лечения ТПП было в пределах нормы.

Таким образом, после месячного курса лечения по жалобам, объективному осмотру и лабораторно-инструментальным данным в общем состоянии больных наблюдается динамика в положительную сторону.

3.3.3. Сравнительная динамика результатов исследования полученных в обеих группах

Таблица 34

Соотношения показателей общего и биохимического анализа крови обеих групп.

Параметр	До лечения	После лечения	
		Группа С _м	Группа С _с
Гемоглобин г/л	107,3±3,12	115.1±4.62*	111.2±2.24 нд
Эритроцит 10 ¹² /л	3,28±0,84	3.65±0.17 нд	3.83±0.11
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,25±0,77	4.41±0.29*	4.98±0.15
СОЭ, мм /ч	26,13±0,32	13.44±1.45**	19.22±1.17*
Общий белок г/л	60,20±1,11	66,7±1.36*	64,1±1.39
Креатинин сыворотки мкмоль/л	76,3±4,34	61.2±1.34	68.4±1.19
Мочевина ммоль/л	8,6±0,27	5.57±0.42	6.31±0.07

* p<0.05 нд – не достоверно (в сравнение между группами)

Как видно, из приведенных результатов лабораторных исследований, после 30 дневного лечения с Мебавином у больных группы С_м было достоверное повышение уровня гемоглобина с 107,3±3,12 до 115.1±4.62 (p<0,05) и недостоверное повышение эритроцитов с 3,28±0,84 до 3,65±0.17.

В группе С_c которая в сравнении с группой С_м получала только стандартное патогенетическое лечение уровень гемоглобина в сравнении с контролем повысился недостоверно с 107,3±3,12 до 111.2±2.24, уровень эритроцитов с 3,28±0,84 до 3,83±0.11 также не достиг уровня достоверности. Разница между концентрациями уровня гемоглобина и эритроцитов между группами также показывает недостоверный результат. Показатели СОЭ и лейкоцитов между группами свидетельствуют о небольшом преимуществе препарата Мебавин в отношении воспалительного процесса (p<0.05). Концентрация белка у больных принимавших Мебавин незначительно выше чем у больных получавших стандартное лечение, всего на 1,6 г/л, также не достоверно. Концентрация креатинина и мочевины исходно не были повышены и в процессе лечения эти параметры достоверно не изменились. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что Мебавин в сравнении со стандартной патогенетической терапией незначительно лучше подавляет активность хронического гломерулонефрита, также и у больных смешанной формой ХГН.

Таблица 35.

Соотношения показателей ОАМ анализа мочи обеих групп.

Параметры	До лечения	После лечения	
		Группа С _м	Группа С _c
Относительная плотность	1014,4±4,2	1013,5±2,2	1011,5±0,62 нд
Белок %	4,23±0,68	0,42±0,18**	0,54±0,12**
Эпителий	4,8±1,2	2,7±2,2	3,7±1,8
Лейкоцит	4.6±1.6	3.5±1,4	3.9±0,96
Эритроциты	10.81±1.22	2.08±0.31**	6.24±0.19
Цилиндры	2.05±0.04	abs	abs

*p<0,05

**p<0,001

нд – не достоверно

При сравнении выделение белка с мочой результаты показывают преимущество группы Мебавина: в группе С_м на 28% меньше чем в группе которая получала стандартное лечение ($p < 0.05$), этот параметр достиг верхней границы нормы ($0,42 \pm 0,18$). Разница между удельным весом мочи незначительная. Эпителий в моче и количество лейкоцитов не претерпело значимых изменений по сравнению с исходными значениями. Эритроцитурия в группе принимавшей Мебавин снизилась почти в три раза в сравнении с группой С_с ($p < 0,01$), цилиндры после лечения в обеих группах не выявились.

Таким образом, результаты показывают преимущество препарата Мебавин в сравнении со стандартным лечением в отношении протеинурии и эритроцитурии.

Таблица 3

Соотношения показателей уровня ТТГ, Т3 и Т4 у больных обеих групп

Параметры	После лечения	
	С _м	С _с
ТТГ	3,52±0,83 нд	3,78±0,43
Т3	2,06±0,33 нд	1,92±0,27
Т4	108,62±3,32 нд	98,25±2,54

Нд – не достоверно (в сравнении между группами)

После месячного лечения уровень ТТГ в группе С_м в сравнении с группой С_с снизился на 7 % больше, т. е. недостоверно и не достиг своих нормальных значений, одновременно отмечено недостоверное увеличение концентрации Т3 и Т4 на 7% и на 10%, соответственно, больше в группе принимавшей Мебавин. По вышеуказанным результатам можно делать вывод о том, что препарат Мебавин в исследуемые сроки недостоверно улучшает функциональное состояние тиреоидной системы, как у больных

нефротической, так и у больных смешанной формой ХГН и без достижения нормальных значений этих гормонов.

ГЛАВА III. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

3.1 Клиническая характеристика больных ХБП III стадии

В данном научном исследовании больных с хронической почечной недостаточности преддиализной стадии были изучены клиничко-лабораторные данные материалы 50 больных с установленным диагнозом. Все больные были изучены с января месяца 2011-года по январь месяц 2012-года в отделении Нефрологии 3-й клиники Ташкентской Медицинской Академии. В обследованных больных исходные нозологии являлись первичные заболевания почек. Распределение заболеваний приведших к ХБП III стадии были следующим: хронический гломерулонефрит – 24 больных, хронический пиелонефрит – 14 больных, мочекаменная болезнь – 8 больных, поликистоз почек – 4 больных. 8 больных хроническим гломерулонефритом имели гипертоническую форму данного заболевания, 12 нефротическую форму, и 4 больные имели гематурическую форму. В цели данного исследования не входили больные хронической почечной недостаточности диабетической этиологии.

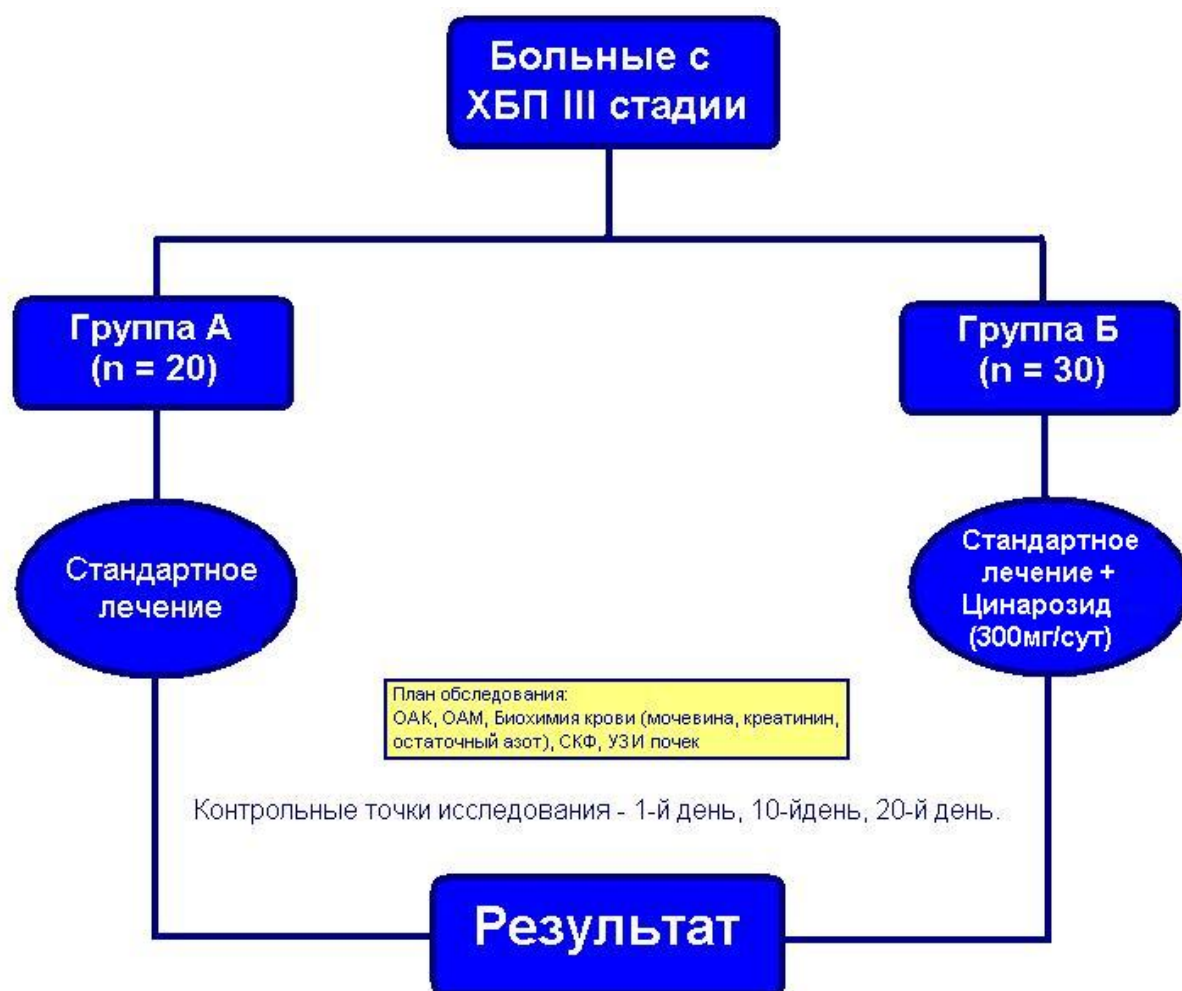
Из 50 обследованных больных 50% составляли (25 человек) мужчины, остальную половину (25 человек) составили женщины. Возраст больных составлял от 19 до 69 лет(в среднем 38 ± 3.1). Продолжительность заболевания составляла от 2 до 21 года, в среднем 12 ± 4.1 . 12 больных были жители города, а остальные 38 больных составляли сельское население.

Все больные с диагнозом ХБП 3 стадии получали традиционное лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию, коррекцию кислотно-щелочного баланса, водно-электролитных нарушений и т.д. Длительность исследования составила 20 дней. Контрольным точками явились первый, десятый и двадцатый день. Больные были произвольно разделены на 2 группы (А и В), сопоставимые по полу, возрасту, весу и росту.

В группу А включили 20 больных, получавших традиционное лечение.

В группу Б включили 30 больных, которым в дополнение к традиционной терапии ХБП назначали препарат цинарозид в дозе 100 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течении 20 дней.

Дизайн обследования больных.



Больные поступали в стационар в результате появления и увеличения признаков хронической почечной недостаточности. Продолжительность заболеваний насчитывал 5 – 11 лет. Диагноз ХПН был установлен после $5,6 \pm 2,1$ лет исходного заболевания.

Рис 5. Исходные нозологии, приведшие к ХБП.

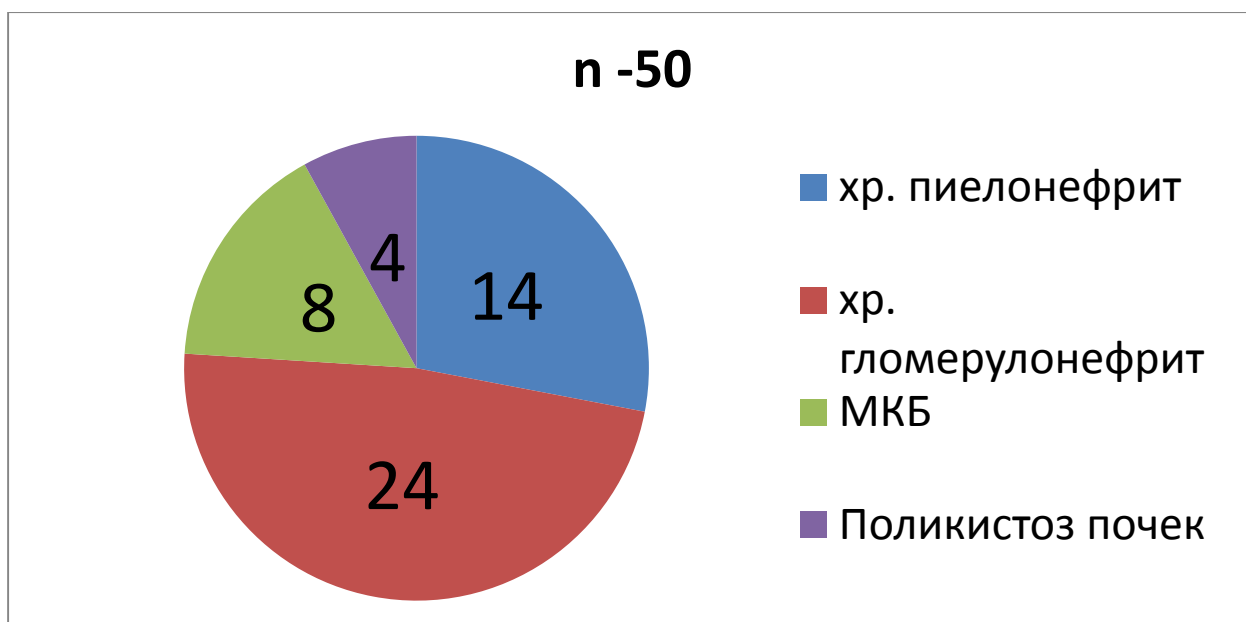


Таблица №1. Распределение больных по полу и возрасту.

Группа больных	Итого	Возраст и пол больных					
		19-39		39-59		59 и выше	
		Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Группа А	20	8	4	5	3	4	1
Группа В	30	11	3	5	3	2	1

Все больные были разделены случайно – слепым методом на две равные группы, сопоставимы по полу, возрасту, весу и росту: Группа А и Группа В. В группе А принимали стандартную терапию ХБП по международным рекомендациям. В группе В к добавлению стандартной терапии использовали препарат Цинарозид

Жалобы в обеих группах были примерно одинаковы, больные в основном жаловались на – быстрая утомляемость, общая слабость, недомогание, головная боль, головокружение, тошнота, рвота и нарушения сна

Таблица №2. Жалобы больных ХБП III стадии до лечения.

Жалобы	Интенсивность			Итого
	максимальная	средняя	минимальная	
Общая слабость	10	18	12	40
Быстрая утомляемость	17	20	5	40
Головная боль	17	16	7	40
Тошнота	7	18	3	28
Потеря аппетита	15	9	7	31
Рвота	7	13	4	24
Сухость во рту	10	10	5	25
Нарушения сна	14	17	9	40
Тери кичишиши	8	17	8	33

Жадвалдан маълум буладики, деярли барча беморларда умумий холсизлик булиб, уларнинг 30%да максимал, 51%да уртача, 15 %да кам ифодаланган. Мехнат кобилятининг кескин пасайиши (тез чарчаш) 16

беморда (40%) кузатилган булса, 20 беморда (50%) ва 4 беморда (10%) бу курсаткич уртача ва суст ифодаланган. Бош огриги 12 беморда (30%) максимал даражада булиб, 20 беморда уртача (40%) ва 5 беморда (12.5%) кучсиз бош огриклари безовта килган. Деярли барча беморларда уйкусизлик кузатилган булиб, 4 тасида максимал (10%), колганларида эса уртача 31 (76%) ва бироз 5 (12.5%) кузатилган. Кунгил айнаши жами 31 беморда (76%) кузатилган булса, уларнинг 6 тасида доимий, колганларида уртача (20 та) ва бироз (5 та) кузатилди. Кусиш 4 беморда максимал даражада, 8 беморда уртача ва 4 беморда кам ифодаланган. Иштахасизлик ҳамма беморларнинг 33 (79%) тасида кузатилган булиб, бутунлай иштаха йуколиши 7 беморда булса, колганларида уртача (17та) ва кам (9 та) аникланган. Огиз куриши 6 беморда энг куп, 13 тасида уртача ва 16 тасида бироз ифодаланган. Тери кичиши 31 беморда кузатилган булиб, беморларнинг 6 тасида максимал, 15 тасида уртача, 10 тасида кам кузатилган.

Аксарият холларда беморларни умумий холсизлик, иш кобилиятининг пасайиши, бош огриги ва иштахасизлик безовта килган. Иштахасизлик, кунгил айнаши ва кусиш нисбатан камрок ифодаланган.

Объектив куриқда беморларнинг умумий ахволи 32 тасида урта огир, 4 тасида огир (артериал гипертензия хисобига) ва 3 тасида нисбатан коникарли деб бахоланди. Курик вақтида 22 беморда тери ва шиллик каватларнинг оқарганлиги ва оёқларида пастозлик, 31 беморда ковокларда пастозлик, 9 беморнинг юзида пастозлик аникланди. 22 беморнинг тана вазни сакланган булиб, 14 тасида озиш ва 4 беморда ортикча тана вазни аникланди.

Нафас олиш тизимини объектив текширилганда 6 беморда упканинг пастки сохаларида перкутор товушнинг бироз бугиклашганлиги ва 12 беморда майда пуфакчали якка нам хириллалашлар аникланди.

Юрак кон томир системасини текширганда юрак нисбий чегаралари 25 беморда нормал, 15 беморда чап корнича гипертрофияси аникланди. Аучкультацияда эса 4 беморда юрак тонлари аник, 31 беморда бироз бугиклашган ва 5 беморда юрак тонларининг кескин бугиклашиши

аникланди. Пульс уртача 66-88/мин булган. 25 беморда артериал гипертензия аникланган.

I даража- (юмшок АГ) 8 беморда (Систолик артериал босим 150 ± 7.3 мм.сим. уст., диастолик артериал босим – 95.4 ± 5.3 мм. сим. уст.)

II даража (муътадил АГ) 10 беморда аникланди (САБ - 172 ± 10.4 мм. сим уст., ДАБ – 103.9 ± 8.6 мм. сим. уст.)

III даража (юкори АГ) 7 беморда аникланди. (САБ- 186 ± 11.5 мм. сим. уст., ДАБ 115 ± 6.8 мм. сим. уст.)

Ошкозон ичак тизимини текширганда аникланди: 15 беморда курук тил, тилда ок караш 28 беморда топилди. Корин пальпациясида эпигастрал сохада огрик 20 беморда, унг ковурга остида огрик 12 беморда, унг ёнбош сохасида огрик 3 беморда чап ёнбош сохасида огрик 2 беморда аникланди. Жигарнинг катталашиши (+1-2 см) 14 беморда аникланди.

Беморларнинг барчасида сийиш регуляр, огриксиз, сийдик ранги сарик, хира. Суткалик диурез 1.5 ± 5.8 л.

Шундай килиб, беморларнинг объектив куригида *facies nephritica*, анемия, артериал гипертензия, катта ва кичик кон айланиш доираларида кон димланиши белгилари кузатилди.

3.2 Результаты лабораторно – инструментального обследования больных ХБП III стадии получавших препарат «Цинарозид» до лечения

Илмий изланиш учун танлаб олинган барча беморлар препарат самарадорлигига бахо бериш максатида даволанишдан олдин комплекс лаборатор текширувдан утказилдилар.

Беморлар клиникага келган вактида куйидаги текширувлардан утказилди: кон ва сийдик умумий тахлили, кон биохимия тахлили (АЛТ, АСТ, умумий оксил, креатинин, мочевина, колдик азот, билирубин, калий, натрий), коагулограмма, кон ивиш вакти, Нечипоренко буйича сийдик тахлили, суткалик протеинурия, суткалик диурез, коптокчалар фильтрацияси тезлиги (Кокрофт Гольт формуласи буйича), каналчалар реабсорбцияси

тезлигини аниклаш, ЭКГ, УЗИ (жигар ва буйраклар), кукрак кафаси рентгеноскопияси.

Таблица №3. Показатели до лечения.

Параметры	Группа А n=20	Группа В n=30
Пол, n(%) Мужчины	10	15
Женщины	10	15
Возраст, лет	40,1	42
Вес тела, кг	61,6	62,1
Рост, см	168	167
Исх. нозология:		
- хронический пиелонефрит, n(%)	5	9
- хронический гломерулонефрит, n(%)	9	15
- мочекаменная болезнь, n(%)	4	4
- поликистоз почек, n(%)	2	2
Общий белок, г/л	60,9	61,01
Гемоглобин, г/л (ср.)	96,21	103,97
СКФ, мл/мин	42,07±1,16	46,07±0,52
Мочевина сыворотки, ммоль/л	17,2±0,73	18,5±1,73
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	333,77±4,23	292,9±5,21

Утказилган кон тахлили натижаларига кура беморларда гемоглобин микдори уртача 85.4 ± 11.6 гр/л, эритроцитлар $3.2 \pm 0.8 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцит $8.1 \pm 0.8 \cdot 10^9$ /л, ЭЧТ 20.8 ± 2.1 мм/с эканлиги аникланди.

Таблица №4. Биохимические показатели до лечения.

Показатель	Норма	Результат
Общий белок, г/л	65-85	60.3±3.1
Общий билирубин, мкмоль/л	1.7-20.5	7.2±4.6
АЛТ, ммоль/л	0.1-0.45	0.32±0.34
АСТ, ммоль/л	0.1-0.65	0.42±0.12
Креатинин, мкмоль/л	44-106	284.3±9.5
Мочевина, ммоль/л	2.5-8.3	18.6±2.3
Калий, ммоль/л	3.5-5.1	3.7±0.56
Натрий, ммоль/л	120-220	156±3.4
Фибриноген, гр/л	2-4	5.3±0.8

Утказилган биохимик текширувлар натижасига кура СБЕ интермиттирловчи боскичидаги беморларида умумий оксил 60.3 ± 3.4 , АЛТ 0.36 ± 0.06 , АСТ 0.45 ± 0.11 , билирубин (умумий) 9.3 ± 2.1 , креатинин 284.3 ± 9.5 , мочевина 18.6 ± 2.3 , фибриноген 5.3 ± 0.8 эканлиги аникланди. Калий ва натрий микдорлари эса 4.0 ± 0.81 ва 158 ± 5.3 булди. Шундай килиб, креатинин ва мочевина микдорига асосланган холда беморларда сурункали буйрак етишмовчилигининг интермиттирловчи боскичи диагнози тасдикланди.

Таблица №5. Общий анализ мочи и анализ по Нечипоренко больных до лечения.

Показатели	Норма	Результат
Лейкоциты 1/мл	До 2000	1750±12.3
Эритроциты 1/мл	До 1000	740±6.8
Цилиндры 1/мл	До 20	12±2.4
Белок, промили	До 0.033	0.66±0.066

Относительная плотность	1.010-1.025	1018±0.004
----------------------------	-------------	------------

Таблица №6. Функциональные показатели почек больных ХБП III стадии до лечения.

Показатель	Норма	Результат
Суточная протеинурия г/сутки	-	1.65±0.09
Суточный диурез, л/сутки	3.0	1.4±0.41
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	80-120	25,1±2,5
Канальцевая реабсорбция, (КР)	98.5-99	97.3±0.54

Барча беморларда умумий ва Нечипоренко буйича сийдик тахлиллариди бироз микдорда протеинурия (0.66±66), сийдикнинг нисбий зичлиги 1018±0.004, лейкоцитлар микдори бироз купайган, бу асосан сурункали пиелонефрит ва поликистоз билан огриган беморларда кузатилди, эритроцитлар 740±6.8/мл, цилиндрлар 12±2.4 эканлиги аникланди.

Суткалик диурез микдори уртача 1.4±0.41л булиб, нормал курсаткичга тугри келади. Суткалик протеинурия 1.65±0.09 г/л, КФ 25,1±2,5 мл/мин булиб, СБЕ интермиттирловчи боскичига тугри келади.

Шундай килиб, беморларда асосан протеинурия, КФнинг камайиши ва бироз лейкоцитурия аникланди.

Сийдикнинг бактериологик текшируви 12 беморда утказилди, уларда ичак таёкчаси (5 та беморда), тилларанг стафилококк (3 беморда), клебсиелла (1 беморда) аникланди, колганларида флора усиши кузатилмади.

Буйракларнинг УЗИ текширувида 23 беморда нефрит белгилари, 10 беморда пиелонефрит белгилари ва 5 беморда поликистоз аникланди. Деярли барча беморларда буйраклар улчамлари нормада ёки норманинг пастки чегарасида (9.0x4.5см), паренхима эхогенлиги ошиши ёки паренхима

дифференцировка пасайиши баъзи беморларда эса марказий комплекснинг кенгайиши белгилари аникланди. Жигар текширувида асосан реактив узгаришлар ва купинча ут йуллари патологияси (сурункали холецистит) аникланди.

ЭКГда барча беморларда ритм синусли булиб, 16 беморда синусли тахикардия, 24 беморда чап коринча гипертрофияси белгилари топилди. Кукрак кафаси рентгеноскопияси 33 беморда утказилиб, уларнинг 18 тасида чап коринча гипертрофияси белгилари аникланди, упка майдонида патологик соялар топилмади.

Шундай килиб, беморларни объектив куриги ва лаборатор инструментал текширишлар асосида СБЕнинг интермиттирловчи боскичига хос узгаришлар аникланди.

Барча беморлар СБЕни камайтиришга каратилган комплекс даво олди: пархез, яъни кундалик овкат рационида оксилга бой таомлар (гушт, балик махсулотлари) ва ош тузи чекланди. Кундалик оксил микдори 1гр/кг тана вазнига кура хисобланди (уртача 50-60 гр), ичиладиган суюклик микдори 800-1000мл ни ташкил килди. Ош тузи микдори эса 3 гр/суткагача камайтирилди. Шунингдек беморни турли жисмоний ва рухий зурикишлардан асраш тавсия килинди.

Медикаментоз даво куйидагиларни уз ичига олди: 1) гипотензив даво: асосан кальций антогонистлари, бета блокаторлар, диуретиклар комбинацияси кулланди. АПФ ингибиторлари эса конда мочевина микдорини ошириш эхтимоли мавжуд булгани учун тавсия этилмади. Нифекард 30 мг 1 таб 2 махал, атенолол (25-50мг сутка) ёки бисопролол (конкор) (2.5-5. мг/сутка), диуретиклардан фуросемид 40-80 мг/сутка берилди. Кон реологиясини яхшилаш ва дезинтоксикацион даво сифатида реополиглюкин, реосорбилакт 200мл вена ичига берилди. Антиоксидант ва микроциркуляцияни яхшилаш максидида эмоксипин 1%-10мл вена ичига кулланди. Анемияни даволаш учун темир препаратлари билан бир каторда бета- эритропэтин (рекормон) препарати хам кулланилди. Азотемияни

камайтириш максидида энтеросорбентлар (фильтрум сти) ва ичак диализи (сорбит) буюрилди. Шунингдек, доривор гиёхлар асосида тайёрланган Цинарозид препаратининг СБЕ интермиттирловчи боскичидаги беморларда таъсир самарадорлигини урганиш максидида асосий гуруҳдаги (22 бемор) беморларга Цинарозид препарати 2 таблеткадан х 3 маҳал (20 кун давомида) ичиш буюрилди. Барча беморлар даволаниш давомида шикоят билдирмади, дориларнинг ноҳужа таъсири ёки аллергия реакциялар кузатилмади.

3.3 Результаты данных клинико-лабораторных исследований больных контрольной группы

Назорат гуруҳида 18 бемор булиб, улар 10 кунлик комплекс даводан сунг куриқда куйидагилар аниқланган:

Таблица №7. Динамика субъективных симптомов у больных.

Жалобы	максимально		средне		мало		ИТОГО	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая слабость	4	-	8	4	6	4	18	8
Быстрая утомляемость	2	1	8	2	-	2	10	5
Головная боль	7	-	8	3	3	3	18	6
Тошнота	2	-	12	3	-	2	14	5
Потеря аппетита	7	-	5	-	3	4	15	4
Рвота	3	-	6	1	2	1	11	2
Сухость во рту	5	1	6	2	2	2	13	5
Нарушения сна	4	1	10	5	4	3	18	9
Тери кичишиши	4	-	7	2	5	4	16	6

Даволанишдан кейинги текширувда беморларнинг умумий ахволи нисбатан яхшиланган, бош огриги, кунгил айнаши, кусиш камайган. Уйкусизлик даволанишдан олдин барча беморларда булган булса, даводан кейин 9 та беморда максимал (1), уртача(5), ва кам даражада(3), сакланган. Умумий холсизлик 18 бемордан 8 тасида сакланган булиб, кам ифодаланган. Тез чарчаш 5 беморда сакланган булиб, -1 беморда максимал 2 беморда уртача ва 2 беморда кам ифодаланган. Огиз куриши дастлаб 13 беморда кузатилган булса, даво сунгида 5 беморда сакланган. Кусиш 2 беморда кузатилган булиб, интенсивлиги камайган. Иштахасизлик 4 беморда кам даражада кузатилган. Тери кичиши 16 бемордан 6 тасида сакланган булиб, интенсивлиги камайган.

Объектив курикда 12 беморнинг умумий ахволи урта огир, 6 таси нисбатан коникарли деб бахоланди. Беморларнинг деярли барчасида тери копламалари рангпар, тоза, периферик шишлар йуқолган. Нафас олиш тизимида майда нам хириллашлар 6 бемордан 4 тасида йуқолган, 2тасида интенсивлиги камайган. Юрак кон томир тизимида АКБ ва пульс нормага келтирилган. САБ 146.7 ± 6.7 мм. сим. уст., ДАБ 103.4 ± 4.5 мм.сим.уст., пульс 65-90/мин булган. Ошқозон ичак тизими томонидан: корин юмшок, огриксиз, жигар +1-2 см катталашган, ич келиши регуляр. Туртки белгиси икки томонлама манфий, сийиш регуляр, огриксиз. Суткалик диурез 1.2-2.8л.

Таблица №8. Лабораторные показатели больных контрольной группы после лечения. N=20

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Гемоглобин, г/л	94.3 ± 6.4	$108 \pm 5.8^*$	104.56 ± 4.8
Эритроциты, $10^*12/л$	3.6 ± 0.7	$3.9 \pm 0.8^*$	3.7 ± 0.7
Лейкоциты, $10^*9/л$	7.8 ± 0.6	7.5 ± 1.6	$6.5 \pm 0.8^*$
Тромбоциты, $10^*9/л$	286 ± 11.2	267.3 ± 4.8	276 ± 13.8

Эозинофилы, %	3.7±0.7	2.1±0.6	2.8±0.6
палочкоядерные, %	5.1±0.3	4.8±0.6	5.1±0.7
сегментоядерные, %	68.7±4.6	66.7±3.1	65.7±4.4
Лимфоциты, %	22.9±4.7	15.7±2.1	11.7±6.3
Моноциты, %	9.1±0.7	8.7±0.8	10.4±2.9
СОЭ, мм/ч	17.8±3.7	14.8±1.3	12.5±4.3*

Гемоглобин 108±5.8га ишончли ошган, эритроцит 3.9±0.8га ошган (ишончли эмас), лейкоцитлар 7.5±1.6га камайган (ишончли эмас), СОЭ 14.8±1.3 га ишончли пасайган. Шунингдек лимфоцитлар ва моноцитларнинг хам камайиши кузатилган. 1 ойдан кейинги текширувларда назорат гурухидан 13 бемор иштирок этди. Умумий кон тахлилидаги узгаришларга кура гемоглобин 104.56±4.8 гр/л, эритроцит 3.7±0.7 10*12/л, лейкоцит 6.5±0.8, СОЭ 12.5±4.3 мм/с га камайиши кузатилган (ишончли эмас).

Таблица №9. Биохимические показатели больных контрольной группы после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Общий белок, г/л	60.3±3.1	63.5±4.1	64.2±4.1*
Общий билирубин, мкмоль/л	7.2±4.6	7.4±3.6	9.12±3.6
АЛТ, ммоль/л	0.32±0.034	0.46±0.036	0.36±0.04
АСТ, ммоль/л	0.42±0.12	0.36±0.66	0.45±00.9
Креатинин, мкмоль/л	284.3±9.5	264.8±10.9	251.2±9.5
Мочевина, ммоль/л	18.6±2.3	16.4±2.7	15.4±3.7
Калий, ммоль/л	4.7±0.56	4.1±0.65	4.2±0.85

Натрий , ммоль/л	156±3.4	145±8.7	154±7.2
Фибриноген, гр/л	5.1±0.4	4.5±0.75*	4.7±0.71

Кон биохимия тахлилида 10 кунлик даволанишдан сунг умумий оксил микдори 63.5 ± 4.1 гр/лга ($p < 0.05$) га ошган, креатинин 264.8 ± 10.9 га пасайган (ишончли эмас), мочевина $14,6 \pm 2,3$ га камайган булиб бу курсаткич хам ишончли эмас . Фибриноген 4.5 ± 0.75 ошган $p < 0.05$, калий 4.1 ± 0.65 , натрий 145 ± 8.7 ммоль/л га камайган булиб, бу узгаришлар ишончли эмас. 1 ойдан кейинги текширувларда аникланишича, факатгина кундалик оксил микдори чегараланган (30-40гр/сутка) ва сорбит билан ичак диализи утказиб турилган холатда креатинин ва мочевина микдорлари мос равишда 251.2 ± 9.5 ммоль/л ва 15.4 ± 3.7 ммоль/л га камайган булиб, бу узгаришлар ишончли эмас. Фибриноген 4.7 ± 0.71 гр/л га ошган, калий 4.2 ± 0.85 ммоль/л, натрий 154 ± 7.2 ммоль/лга ошган.

Таблица №10. Динамические изменения показателей общего анализа мочи больных контрольной группы после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Лейкоциты 1/мл	1.32 ± 0.66	0.89 ± 0.06 *	0.64 ± 0.074
Эритроциты 1/мл	1014 ± 0.011	1016 ± 0.012	1014 ± 0.041
Цилиндры 1/мл	1325.8 ± 21.4	855.5 ± 12.6 *	1752.4 ± 42.3
Белок, промили	755.6 ± 34.7	850.4 ± 32.6	752.6 ± 24.7
Относительная плотность	6.5 ± 2.1	4.8 ± 1.1	4.7 ± 1.7

Оксил микдори 0.89 ± 0.06 га ишончли камайган ($p < 0.05$), лейкоцитлар 855.5 ± 12.6 га ($p < 0.05$) ишончли камайган. Цилиндрлар (4.8 ± 1.1) ва эритроцитлар (850.4 ± 32.6) микдори ҳам сезиларли камайган. 1 ойдан кейинги текширувларда протеинурия 0.64 ± 0.074 га камайган, ишончли эмас, солиштира зичлиги 1014 ± 0.041 га камайган, лейкоцитлар 1752.4 ± 42.3 , эритроцитлар 752.6 ± 24.7 , цилиндр 4.7 ± 1.7 га ошган.

Буйраклар функционал холати даволанишдан кейин биров яхшиланган, КФ $26,4 \pm 2,1$ га ошган (ишончли эмас), суткалик протеинурия 1.33 ± 0.09 ишончли камайган ($p < 0.05$), диурез 2.5 ± 0.5 л/сутка сакланган. 1 ойдан кейин суткалик протеинурия 1.2 ± 0.2 га (ишончли эмас) камайди, КФ $28,6 \pm 2,4$ мл/мин сакланган.

Таблица №11. Показатели функционального состояния почек больных контрольной группы после лечения.

Показатель	1-й день	10-й день	20-й день
Суточная протеинурия г/сутки	1.92 ± 0.66	$1.33 \pm 0.09^*$	1.2 ± 0.2
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	$25,1 \pm 2,5$	$26,4 \pm 2,1$	$28,6 \pm 2,4$
Суточный диурез, л/сутки	1.4 ± 0.6	2.2 ± 0.7	1.95 ± 0.4

3.4 Результаты данных клинико-лабораторных исследований группы больных получавших Цинарозид

Стационардаги 10 кунлик даволанишдан кейин, асосий гуруҳдаги беморларниг объектив ва субъектив симптомлари урганилди. Стационарда даволаниш давомида беморларнинг умумий ахволи нисбатан яхшиланди. Утказилган давонинг ноужа таъсирлари ва асоратлари кузатилмади.

Таблица №12. Субъективные симптомы больных группы В после лечения.

Жалобы	максимально		средне		мало		итого	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая слабость	6	1	10	4	6	3	22	8
Быстрая утомляемость	5	3	12	5	5	3	22	11
Головная боль	10	2	8	4	4	4	22	10
Тошнота	5	-	6	2	3	1	14	3
Потеря аппетита	8	-	4	2	4	2	16	4
Рвота	4	-	7	-	2	3	13	3
Сухость во рту	5	1	4	2	3	1	12	4
Нарушения сна	10	2	7	4	5	3	22	9
Тери кичишиши	4	-	10	3	3	2	15	5

Даволаш курсидан кейин беморларнинг 8 тасида умумий холсизлик кузатилган булиб, 1 беморда максимал даражада, 4 беморда уртача ва 3 беморда кам ифодаланган. Тез чарчаш, яъни мехнат қобилиятининг пасайиши эса 3 беморда максимал даражада, 5 беморда уртача, 3 беморда кам ифодаланган булиб, даволанишдан аввалги ҳолатга солиштириганда деярли икки баробарга камайган. Қучли бош оғриги даволанишдан кейин 2 беморда кузатилди, даволанишдан аввал ҳамма беморларда бош оғриги кузатилган бўлса, курс сунггида уларнинг 4 тасида уртача ва 4 тасида кам даражада кузатилган. Қунгил айнаши ва қусиш дастлаб қупчилик (14 ва 13) беморда кузатилган бўлса, даволаниш давомида уларнинг 3 тасида енгил даражада қунгил айнаши ва қусиш кузатилган. Оғиз қуриши 12 бемордан 4 тасида

сакланган булиб, кам даражада ифодаланган. Уйку бузилиши 22 бемордан 9 тасида сакланган булиб, дастлаб доимий уйкусизликка шикоят килган беморларнинг (10 та) 8 тасида уйку яхшиланган. Тери кичишиши 15 бемордан 5 тасида сакланган булиб, интенсивлиги сезиларли даражада камайган (уртача 3 беморда, кам даражада 2 беморда).

Шундай килиб, беморларнинг субъектив симптомларини урганиш жараёнида белгиларнинг (уйкусизлик, кунгил айнаши, кушиш, бош огриги) даволаниш давомида сезиларли даражада камайганлиги аникланди.

Объектив курик натижаларига кура 22 бемордан 15 тасининг умумий ахволи уртача огирликда, 7 таси нисбатан коникарли деб бахоланди. Дастлаб артериал гипертензия хисобига умумий ахволи огир деб бахоланган 2 беморнинг АКБ назорат килинганлиги сабабли ахволи яхшиланган. Беморларнинг шикоятлари камайган, периферик шишлар йуколган, диурез нормаллашган. Нафас олиш тизими текширилганда 7 бемордан 4 тасида майда пуфакчали нам хириллашлар йуколган, колганларида интенсивлиги пасайган. Юрак кон томир системасини текширилганда дастлаб артериал гипертензия кузатилган 17 беморнинг барчасида АКБ пасайган. Пульс 58-80/мин булган. Ошкозон ичак тизимини текширилганда корин юмшок, огриксиз, жигар +1-2 см катталашган. Ич келиши регуляр. Сийиш регуляр, огриксиз. Диурез 15 беморда 2.5-3 л, 7 беморда бироз камайган (800-1200мл). Туртки симптоми барча беморларда манфий.

Таблица №13. Лабораторные показатели больных группы В после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Гемоглобин, г/л	94.3±6.4	111.6±6.8*	112.5±5.7
Эритроциты, 10*12/л	3.6±0.7	4.1±1.2	4.1.9±0.9
Лейкоциты, 10*9/л	7.8±0.6	7.2±1.1	6.6±2.4*
Тромбоциты, 10*9/л	286±11.2	250.7±5.8	267.4±10.4

Эозинофилы, %	3.7±0.7	3.2±0.6	2.1±0.9
палочкоядерные, %	5.1±0.3	4.5±0.8	3.3±1.1
сегментоядерные, %	68.7±4.6	64.4±5.9	72.3±4.3
Лимфоциты, %	22.9±4.7	19.6±3	12.3±4.7
Моноциты, %	9.1±0.7	8.6±1.1	7.3±2.8
СОЭ, мм/ч	17.8±3.7	13.7±2.2*	10.7±3.6

Олинган лаборатор тахлиллар натижаларига кура ижобий узгаришлар кузатилган. Гемоглобин микдори ишончли равишда 111.6 ± 6.8 га ошган, эритроцитлар 4.1 ± 1.2 га ишончли равишда ($p < 0.05$) ошган, лейкоцитлар 7.2 ± 1.1 га камайган, тромбоцитлар 7.2 ± 1.1 га ишончли равишда камайган, СОЭ 13.7 ± 2.2 гача ишончли пасайган ($p < 0.05$). Моноцитлар ва сегмент ядроли нейтрофиллар микдори камайган.

Таблица №14. Биохимические показатели больных группы В после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Общий белок, г/л	60.3±3.1	62.3±3.1	66.2±3.8*
Общий билирубин, мкмоль/л	7.2±2.2	7.2±4.6	12.3±4.2
АЛТ, ммоль/л	0.36±0.12	0.32±0.34	0.45±0.04
АСТ, ммоль/л	0.41±0.15	0.42±0.12	0.35±0.07
Креатинин, мкмоль/л	284.3±9.5	251.3±9.5 *	214,1±6.3 *
Мочевина, ммоль/л	18.65±2.3	14.6±2.3 *	12,6±1,4*
Калий, ммоль/л	4.6±0.76	3.7±0.56	3.6±0.8

Натрий , ммоль/л	154±4.7	156±3.4	147.4±5.4
Фибриноген, гр/л	5.4±0.6	4.1±0.4	3.7±0.5 *

Биохимия тахлили натижаларига кура умумий оксил 62.3±3.1 гр/л га ошган, креатинин 251.3±9.5 мкмоль/л га ишончли камайган ($p<0.05$), мочевино 14.6±2.3 ммоль/л га ишончли камайган ($p<0.05$), фибриноген 4.1±0.4га ишончли камайган ($p<0.05$). Фибриногеннинг камайиши Цинарозиднинг яллигланишга карши таъсири булганлигини билдиради. Колган курсаткичлардаги узгаришлар ишончли эмас. 1 ойдан кейинги натижаларга кура умумий оксил 6.2%га ошган, креатинин концентрацияси 26.7% га камайган ($p<0.05$). мочевино концентрацияси эса 23.8%га ишончли равишда камайган ($p<0.05$), фибриноген 9.7%га камайган.

Таблица №15. Показатели общего анализа мочи больных группы В после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Белок, промилле	1.32±0.66	0.66±0.06*	0.256±0.046*
Относительная плотность	1014±0.011	1018±0.012	1014.3±0.005
Лейкоциты (Нечипоренко), 1/мл	1325.8±21.4	850.5±10.6*	1250.4±12.53
Эритроциты (Нечипоренко), 1/мл	755.6±34.7	560.5±10.3	862.3±9.4
Цилиндры, 1 поле зрения	6.5±2.1	5.6±1.1	4.2±1.2

Оксил микдори 0.66±0.06га ишончли камайган ($p<0.05$), лейкоцитлар 850.5±10.6га ишончли камайган ($p<0.05$). Цилиндрлар ва эритроцитлар микдори хам сезиларли камайган.

Буйраклар функционал холати даволанишдан кейин бироз яхшиланган, КФ га ошган (ишончли эмас), суткалик протеинурия ишончли камайган. 1 ойдан кейинги тахлилда суткалик протеинурия 46.43% га камайган ($p<0.05$), КФ 19.8%га ортган ($p<0.01$).

Таблица №16. Показатели функционального состояния почек больных группы В после лечения.

Показатели	1-й день	10-й день	20-й день
Суточная протеинурия г/сутки	1.92±0.66	1.23±0.09*	0.57±0.06*
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	25.1±2.5	27.7±2.4	30.1±2.6
Суточный диурез, л/сутки	1.4±0.6	2.4±0.8	2.8±0.6

3.5 Сравнительная динамика результатов исследования полученных в обеих группах

Асосий ва назорат гурухидаги беморларнинг умумий кон тахлилидаги узгаришлар ($M \pm m$) $n=40$. Гемоглобин микдори хар иккала гурухда даволашнинг 10-куни ишончли равишда кутарилган, бунда асосий гурухда (18.3%га ошган) назорат гурухига нисбатан (14.4%) нисбатан юкорирок эканлиги куринади ($p<0.001$). 1 ойдан кейинги текширувда эса назорат гурухида гемоглобин микдори бироз камайган (4.1%), асосий гурухда эса 1.1%га ошган булиб, бу узгаришлар ишончли эмас. Эритроцитлар 10-куни асосий ва назорат гурухларида мос равишда 13,1% ва 9,3% га ошган. Лейкоцитлар микдори хар иккала гурухда 1 ойдан сунг ишончли камайган (17) ва 19%) . СОЭ 10-куни асосий ва назорат гурухида мос равишда 23.1% ва 16.4%га камайган булса 1 ойдан кейинги тахлиллар 22.8% ва 15.3% ни курсатди. Юкоридагиларга асосланган холда айтиш мумкинки, асосий

гурухда гемоглобин микдорининг ишончли кутарилиши ва СОЭнинг пасайиши назорат гурухига караганда купрок булиб, бу холатни Цинарозиднинг яллигланишга карши таъсири билан изохлаш мумкин.

Таблица №17. Соотношения показателей общего анализа крови обеих групп.

Показатели	1-й день	10-й день		20-й день	
		Группа А	Группа В	Группа А	Группа В
Гемоглобин	94.3±6.4	108±5.8	111.6±6.8	104.56±4.8 *	112.5±5.7*^
Эритроциты	3.6±0.7	3.9±0.8	4.1±1.2	3.7±0.7	4.1.9±0.9
Лейкоциты	7.8±0.6	7.5±1.6	7.2±1.1	6.5±0.8	6.6±2.4
Лимфоциты	22.9±4.7	15.7±2.1	19.6±3	11.7±6.3	12.3±4.7
СОЭ	17.8±3.7	14.8±1.3	13.7±2.2	12.5±4.3*	10.7±3.6*

*- различие между показателями достоверна

Таблица №18. Соотношения показателей биохимического анализа крови обеих групп.

Показатели	1-й день	10-й день		20-й день	
		Группа А	Группа В	Группа А	Группа В
Общий белок	60.3±3.1	63.5±4.1	62.3±3.1	64.2±4.1	66.2±3.8*
Креатинин	284.3±9.5	264.8±10.9 *	251.3±9.5 *	251.2±9.5	184.1±6.3 *^
Мочевина	18.65±2.3	13.4±2.7 *	12.6±2.3 *	12.4±3.7	9.6±1.4*^
Фибриноген	5.4±0.6	4.5±0.75*	4.1±0.4*	4.7±0.71	3.7±0.5 *^

*- достоверные показатели

Умумий оксил микдори асосий ва назорат гурухларида мос равишда куйидагича узгарган: 10-куни 3.31% ва 3.87%га ошган булса 1 ойдан сунг 6.3% ва 2.3% га кутарилган булиб ($p < 0.001$), асосий гурухда натижанинг юкорирок булишини Цинарозиднинг яллигланишга карши ва протеинурияни камайтирувчи таъсири билан изохлаш мумкин. Креатинин концентрациясининг узгаришлари куйидагича булди: назорат гурухда 6.8% ва 5.1% га камайган булса, асосий гурухда 11.3% ва 24.4% га пасайгани аникланган булиб, улар уртасидаги фарк ишончлидир ($p < 0.001$). Мочевина концентрациясининг узгариши кузатганимизда назорат гурухида 28.4% ва 7.4% га камайган булса асосий гурухда эса бу курсаткичлар 32.4% ва 22.5% ташкил килди ($p < 0.001$). Бу холатни Цинарозиднинг гипоазотемик эффекти билан изохлаймиз. Фибриноген микдори назорат гурухида 10-куни 16.65%га камайган булса 1 ойдан кейин 4.4%га кутарилган, асосий гурухда эса 24.7% ва 9.7%га ($p < 0.001$) камайган булиб, яллигланиш жараёнининг нисбатан сусайганини билдиради.

Умумий сийдик тахлили ва Нечипоренко тахлилидаги узгаришларга кура хар иккала гуруҳда протеинурия камайган, лейкоцитлар ва эритроцитлар микдори нормал курсаткичларда колган, коптокчалар фильтрацияси тезлиги асосий гуруҳдаги беморларда нисбатан купайган: назорат гуруҳида 5.1%, асосий гуруҳда эса 10.35%га ошган булиб, улар уртасида фарк ишончли $p < 0.05$. Суткалик протеинурия назорат гуруҳида 10-куни 33.1%га 1 ойдан кейин эса 9.2%га камайган булса, асосий гуруҳда эса 38.1% ва 46%га камайган ($p < 0.05$). КФ 1 ойдан кейин назорат гуруҳида 13.5% га ошган булса асосий гуруҳда 20.0%га ошган булиб, бу холат назорат гуруҳига нисбатан ишончли хисобланади ($p < 0.05$).

Таблица №19. Соотношения показателей общего анализа мочи обеих групп.

Показатели	1-й день	10-й день		20-й день	
		Группа А	Группа В	Группа А	Группа В
Белок, промилле	1.32±0.66	0.89±0.06 *	0.66±0.06	0.64±0.074 *	0.256±0.04 *^
Суточная протеинурия гр/сутки	1.92±0.66	1.33±0.09*	1.23±0.09* ^	1.2±0.2	0.57±0.06 *^
СКФ, мл/мин	25.1±2.5	26.4±2.1	27.7±2.4	28.6±2.4	30.1±2.6*^
Лейкоцит (Нечи-ко), 1/мл	1325.8±21.4	855.5±12.6 *	850.5±10.6	1752.4±42.3	1250.4±12.53
Эритроцит (Нечи-ко),	755.6±34.7	850.4±32.6	560.5±10.3	752.6±24.7	862.3±9.4

1/мл					
Суткалик диурез	1.4±0.6	2.2±0 .7	2.4± 0.8	1.95± 0.4	2.8±0 .6

Олинган натижаларга кура Цинарозиднинг СБЕ интмиттирловчи боскичидаги беморларда кулланилганда самарали гипоазотемик таъсир курсатиши маълум булди. Бундан ташқари, ЭЧТ ва фибриногеннинг камайиши, протеинуриянинг камайиши препаратнинг қисман яллигланишга қарши таъсири булганлигини билдиради. Буйракларда қон айланишининг яхшиланиши ҳисобига КФ ошган, эритропоэтин ишлаб чиқарилиши яхшиланган ва шу сабабли гемоглобин миқдори бироз қутарилган.

Рис. №6. Динамика изменения уровня мочевины

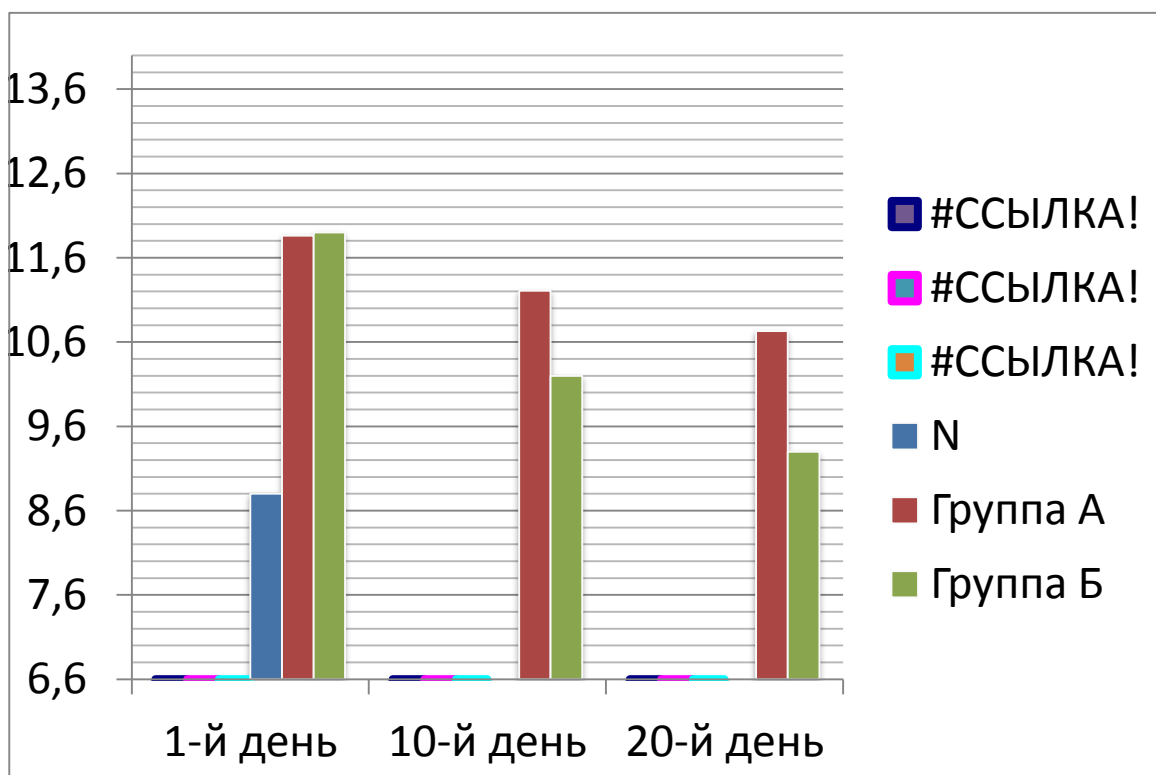


Рис 7. Динамика изменения уровня креатинина.

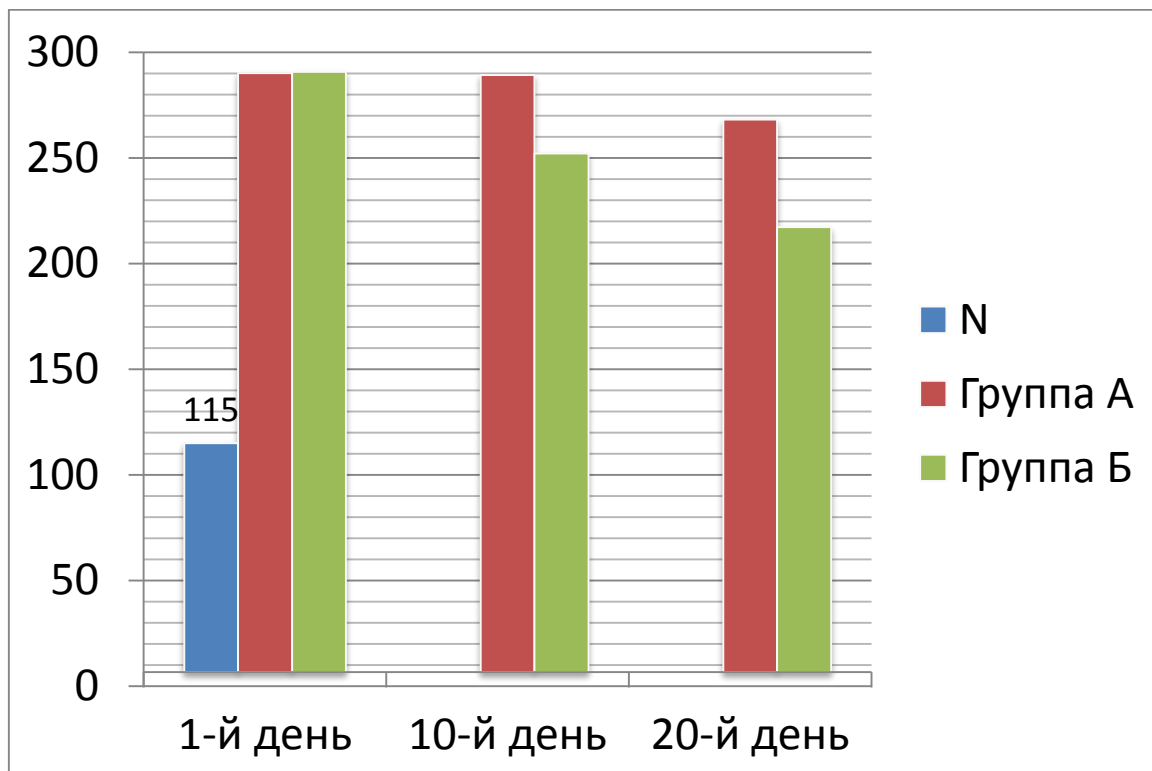


Рис 8. Динамика изменения суточной протеинурии.

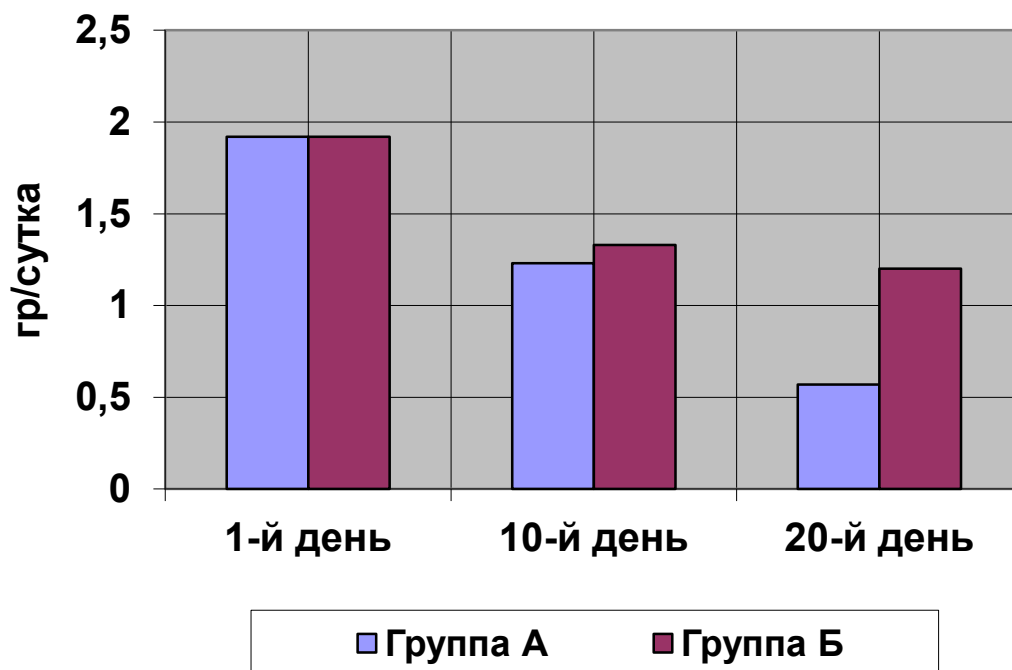
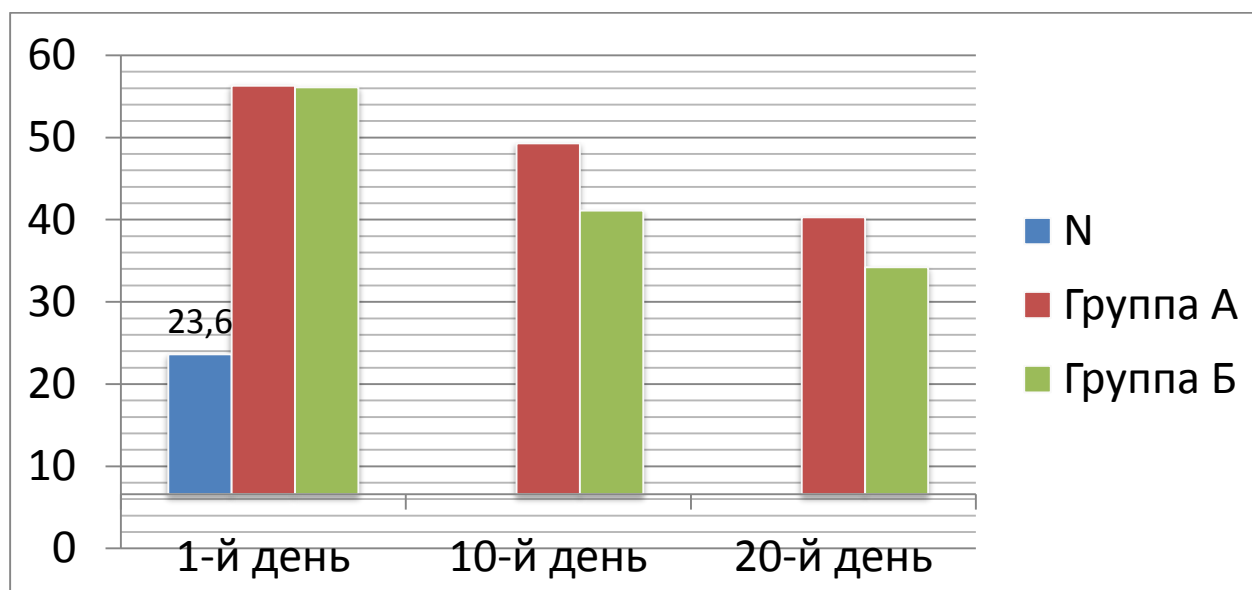


Рис 9. Динамика изменения уровня остаточного азота.



Выводы

1. На фоне базовой терапии у больных с ХГН содержание трийодтиронина снижается, а уровень свободного тироксина и ТТГ повышается, но незначительно.
2. Выявленные нарушения тиреоидного статуса характеризуют гипотиреоидное состояние, которое было более выражено у больных НФ ХГН.
3. Новый растительный цитостатик Мебавин в исследуемые сроки в отличие от стандартной патогенетической терапии улучшает функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы, но без достижения нормальных значений этих гормонов.

Практические рекомендации

- * 1. У всех больных ХГН рекомендуется исследование тиреоидного статуса с целью раннего выявления нейрогормональных нарушений и лечения с участием эндокринолога.
- * Больным ХГН нефротической и смешанной формы (без ХПН), с изменениями в тиреоидном статусе рекомендовано включение в 4х компонентную схему патогенетической терапии растительного цитостатика «Мебавин».
- * Препарат Мебавин, следует назначать по схеме: 100 мг, 1 таб х 2 раза в день, после еды, минимальными курсами в течении 30 дней..

Обсуждение

Несмотря на успехи профилактики и терапии гломерулонефрита, многие проблемы этого заболевания заслуживают дальнейшего изучения как в плане углубленного исследования звеньев патогенеза и особенностей клинического течения, так и улучшения диагностики и лечения, ибо диффузный гломерулонефрит продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний мочевой системы, приводящих к инвалидизации и гибели.

Как известно, клинически гломерулонефрит проявляется многообразной почечной и экстраренальной симптоматикой, но особенности клинического течения и исход болезни определяются в большой мере не только нарушением деятельности почек, но и поражением других органов, среди которых особого внимания заслуживает вовлечение в патологический процесс эндокринной системы, принимающей активное участие в реализации сложных обменных и ферментативных процессов.

По литературным данным нарушения в тиреоидном статусе, выявленные при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом связывают с массивной протеинурией и потерей тироксин-связывающих протеинов, молекулярная масса которых сопоставима с альбумином. В исследованиях выявлено снижение в крови тироксин-связывающего глобулина, общего тироксина, общего трийодтиронина, концентрация которых положительно коррелирует со степенью нефротической протеинурии. При этом описано сочетание гипотироксинемии с повышенным уровнем ТТГ в крови пациентов с нефротическим синдромом и положительный эффект тиреоидной терапии.

В этом аспекте обсуждается влияние глюкокортикоидной и цитостатической терапии гломерулонефрита и других заболеваний на тиреоидный статус пациентов. При этом, следует учитывать, что цитостатики являются основной составляющей частью хронического гломерулонефрита, в

связи с чем не ослабевает интерес к изучению новых цитостатиков, обладающих менее выраженными побочными действиями.

В связи с этим проведено настоящее исследование по изучению нового растительного иммунодепрессанта “Мебавин” на функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы у больных ХГН нефротической и смешанной формами.

В исследование были включены 50 больных с клинически установленным диагнозом хронический гломерулонефрит нефротическая и смешанная формы, из них 44% составили женщины (22 больных) и 56% мужчин (28 больных).

Возраст больных составлял от 18 до 58 лет (в среднем 34 ± 7.1 года). Продолжительность заболевания составляла от 1 до 8 лет, в среднем $2,1 \pm 0,8$ года. 12 больных были жители города, а остальные 38 больных составляли сельское население.

У всех больных имелись характерные клинические и лабораторно-инструментальные признаки ХГН нефротической и смешанной форм.

Больные были произвольно разделены на 2 группы (Н и С), сопоставимые по полу, возрасту, весу и росту. В группу Н, также как и в группу С включили по 25 больных, 10 из которых получили только стандартную патогенетическую и симптоматическую терапию (ГКС, антиагреганты, антикоагулянты, диуретики, антибиотики по показаниям) и составили группу сравнения, остальные 15 дополнительно к традиционной терапии получили мебавин в дозе по 100 мг, т.е. по 1 табл x 2 раза в день утром и вечером, в течении 10 дней в стационаре и 20 дней амбулаторно.

В процессе исследования ни у одного больного не отмечалось клинически значимых побочных эффектов, требовавших отмены препаратов.

Все больные исходно (при поступлении), на 10-й день терапии (при выписке из стационара) и в конце 1-го месяца терапии, проходили следующие обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи,

биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, мочевины, креатинин, общий белок), ультразвуковое исследование почек, ЭКГ, также определение в сыворотке уровня гормонов гипофиза и щитовидной железы: ТЗ, ТТГ и Т4, которое проводилась в центральной и 1-клинико-биохимической лаборатории III клиники ТМА.

Как показали исследования, у больных группы Н после 10 дневного курса лечения, отмечена более ранняя положительная динамика, по субъективной и объективной симптоматике, с полным исчезновением таких жалоб, как головокружение и головная боль, и снижением частоты проявлений и интенсивности большинства из сохранившихся жалоб (отеки, снижение суточного диуреза, общая слабость и т.д.) к моменту выписки из стационара.

Динамика лабораторных показателей продемонстрировала, что 10 дневное лечение с Мебавином привело к снижению уровня протеинурии и незначительному повышению уровня общего белка крови, а также достоверному снижению СОЭ.

При этом показатели мочевины и креатинина сохранились в пределах нормальных значений; СКФ не претерпела достоверно значимых изменений, и сохранилась в пределах нормы, что доказывает отсутствие развития нефротоксического эффекта.

Через 1 месяц от начала лечения мебавином уровень СОЭ снизился более значимо от исходного, степень протеинурии практически приблизилась к нормальным значениям, уровень общего белка достоверно повысился, а СКФ сохранила тенденцию к увеличению.

Изучение исходного состояния тиреоидного статуса у обследованных больных продемонстрировало следующее: у больных до лечения были обнаружены сдвиги в гормональном статусе в обеих группах: уровень ТТГ был значительно повышен и составил в среднем $5,58 \pm 0,17$ нмоль/л в группе Н ($\beta < 0,05$), и чуть ниже $4,84 \pm 0,32$ нмоль/л в группе С ($\beta < 0,05$), одновременно отмечено значительное снижение концентрации ТЗ и Т4: ТЗ - $1,52 \pm 0,29$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), и Т4 - $78,45 \pm 3,45$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), соответственно группе

Н; и Т3 - $1,87 \pm 0,23$ нмоль/л и Т4 – $107,3 \pm 2,11$ нмоль/л соответственно группе С ($\beta < 0,05$).

Показания уровня Т3 и Т4 в группе С были незначительно выше чем в группе Н и показатели уровня гормонов в обеих группах характерны для первичного гипотиреоза, но несмотря на общую тенденцию к гипотиреозу наблюдалась неоднородность изменений изученных показателей и их широкое колебание: в группе Н из 25 больных у 15-и (60%) зарегистрировано гипотиреоидное состояние: уровни Т3 и Т4 были сниженными, а уровень ТТГ повышенным. У 7-и больных (27%) уровни Т3, Т4 и ТТГ не отличались от нормальных значений (эутиреоз). У 3-х больных (13%) были выявлены явления гипертиреоза - уровни Т3 и Т4 были выше контрольных значений, уровень ТТГ хотя и имел тенденцию к снижению, но не достиг степени достоверности. В группе С из 25 больных гипотиреоидное состояние наблюдалось у 12-и (48%), эутиреоз у 10-и (40%) и гипертиреоз у 3-х (12%). У всех больных в обеих группах состояние гипо- и гипертиреоза имело субклиническое значение и никаких симптомов этого явления не было обнаружено.

После месячного применения препарата Мебавин состояния тиреоидного статуса у обследованных больных продемонстрировало следующее: уровень ТТГ достоверно снизился в сравнении с исходным $3,6 \pm 0,15$ нмоль/л ($\beta < 0,01$), одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - $1,78 \pm 0,13$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), и Т4 – $91,41 \pm 1,96$ нмоль/л ($\beta < 0,05$).

Из 15 больных гипотиреоидное состояние сохранилось у 10 (снижение на 34%), больные с эутиреоидным состоянием увеличились на 30%, У 2-х больных сохранились явления гипертиреоза.

После месячного лечения в группе С состояния тиреоидного статуса у обследованных больных продемонстрировало следующее: уровень ТТГ также достоверно снизился в сравнении с исходным $3,5 \pm 0,24$ нмоль/л ($\beta < 0,01$), одновременно отмечено незначительное увеличение концентрации Т3 и Т4: Т3 - $1,72 \pm 0,25$ нмоль/л ($\beta < 0,05$), и Т4 – $92,31 \pm 1,17$ нмоль/л ($\beta < 0,05$).

Из 12 больных гипотиреоидное состояние сохранилось у 9 (снижение на 25%), больные с эутиреоидным состоянием увеличились на 20%, у 3-х больных сохранились явления гипертиреоза.

На основании полученных результатов диссертант выявила, что включение в комплексную терапию растительного иммуносупрессора Мебавина способствует устранению во многом гормонального дисбаланса в гипофизарно-тиреоидном статусе, которое больше было выражено у больных нефротической формой ХГН, однако не купирует его полностью.

Таким образом, проведенное в динамике исследование 50 больных нефротической и смешанной форм ХГН наглядно показали, что Мебавин включенный в комплексную терапию в течении одного месяца, способствует укорочению сроков наступления клинико-лабораторной ремиссии и не ухудшает функциональное состояние почек, а также улучшает функциональное состояние гипофиза и щитовидной железы, но без достижения нормальных значений этих гормонов.

Список использованной литературы.

1. В.А. Добронравов. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии. /Нефрология/2003.
2. Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева. Молекулярные механизмы функционирования канальцев при сахарном диабете: выбор новой стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии. /Нефрология/ 2008. Т12. №2.
3. В.Б. Бреговский, О.В. Посохина, И.А. Карпова. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. /Тер. Архив/ 2005. №10
4. И.А.Бондарь, В. В. Климонтов. Роль дисфункций клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии. /Проблемы эндокринологии/ 2006. Т52. №4
5. И.А.Бондарь, В. В. Климонтов. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия. /Проблемы эндокринологии/ 2004 Т50. №2
6. И.А.Бондарь, В. В. Климонтов, А.П. Надев, Ким Л.Б. экскреция гидроксипролина с мочой и локализация коллагена III, IV, VI типов сахарным диабетом I-го типа с нефропатией. //Проблемы эндокринологии/2005 Т51 №4
7. И.А.Бондарь, В. В. Климонтов. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии //Проблемы эндокринологии/ 2007. Т53 №4
8. Гордеев А.В. Песков Д.Ю. гетерогенность причин протеинурии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом //Тер.архив/2001. Т73. №6
9. Дамдинова Г.Х. Халударова В.В. анализ факторов инициации и прогрессирования диабетической нефропатии //Вестник Бурятского государственного университета/ 2010.

10. Добронравов В. А. Быстрова Н.Н, Дроздова Ю.В. оценка дисфункции почек у больных сахарным диабетом //Нефрология/2007.Т11.№3
11. Карпов Р.С., Кошельская О.А. Суточный профил артериального давления у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета: связь с нарушением кровоснабжения почек. //Тер. Архив/ 207. №12
12. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования заболеваний почек. Сборник трудов нефрологического семинара – Санкт-Петербург. – 1995.
13. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В., Зверьков Р.В., Евдокимова Т.В., Бутримова С.Ш., Григорщук В.И.: Эпидемиология хронической болезни почек в северо-западном регионе России: на пути к созданию регистра. Терапевтический архив 2004 № 9, с.57-62.
14. Ермоленко В.М. «Состояние сердечно-сосудистой системы при ХПН. Лечение хронической почечной недостаточности.» ИКФ «Фолиант», 1997; 163-75.
15. Клинические рекомендации и фармакологический справочник под редакцией Денисова И.Н., Шевченко ю.Л., Назырова Ф.Г., М., Издательская группа «ГЭОТАР- Медия», 2005.
16. Козловская Л. В., Милованов Ю. С., Фомин В. В., Милованова Л. Ю. «Кардиоренальный анемический синдром: клиническое значение и принципы терапии» Терапевтический архив, 2005, № 6, с.82-87
- 17.Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том-4. 70-78.
18. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей под общей редакцией Мухина Н.А., Козловской Л.В., Шилова Е.М., М., Издательство «Литтера», 2006.
19. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есяян А.М. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. Нефрология. 2007, № 4, с. 7-18.

20. «Хроническая болезнь почек» Е.М. Шилов, В.В.Фомин, М.Ю. Швецов. Терапевтический архив. 2007.
- 21.Томилина Н.А., Бикбов Б.Т.: Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. Терапевтический архив 2005, № 6, с. 87-92
22. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. архив 2004; 6: 39 - 46
23. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер. архив. 2007; 6: 5 - 10
24. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008
25. О.Н. Сигитова. «Хроническая болезнь почек: терминология, методы оценки прогрессирования и принципы нефропротекции».
26. О.Н. Сигитова. «Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике» /вестник. Современ. клин.медицины-2008 №1
27. Хроническая болезнь почек. Рекомендации по диагностике и лечению. Иркутск, 2008
28. Пилотович В.С. Калачик О.В. «Хроническая болезнь почек: методы заместительной почечной терапии»-Медицинская литература.-2009.
29. Томилина Н.А., Бикбов Б. Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. Тер. Арх. 2005 77 №6 147-152

30. Бикбов Б.Т. Томилина Б.А. О состоянии заместительной терапии больных хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000г. Ежегодный отчет по данным Российского регистра. Нефрология и диализ. 2002; 3: 148-170
31. Мухин Н.А. Профилактическая нефрология и образ жизни современного человека. Тер. Арх. 1993 №6 4-7.
32. Смирнов А. В. Каюков И. Г. Есяян А. М. Превентивный подход к современной нефрологии. Нефрология 2004 №8 7-14
33. Земченков А. Ю. Томилина Н.А. «К/Доки» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. Нефр.и диализ 2004 №6 204-220
34. Смирнов А.В. Нефротическая дислиппротеидемия. Нефрология 1998.Т2. №3 С20-29
35. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек: Обзор лит. И собственные данные / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М. А. Меншутина и др. //Нефрология 2007.Т11 №4ю С28-42
36. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности /И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев и др. //Терапевт. Арх. 200 №6 9-14
37. Гринштейн Ю.И. Терешенко В.П. Терещенко Ю.А. Романова В.Я. Нарушения обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью //Тер. Арх. 1990 Т 62. 84-88
38. Бугрий Т. В. Нарушение липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции //автореф. дис.к.м.н. М. 19982
39. Attman P.O. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency// Kidney Int. 1991 Vol. 39 p 16-23

40. Attman P.O., Alapovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of urremic dyslipoproteidemia- relation to renal function and dialyses //Nephron. 1991 Vol.57 P 402-410
41. Bohle A. Attman P. Samuelsson P. Progrecion of renal failure: role of apoliporotein B containing lipoproteids// Kidney Int. 2005: 42
- 42.Kaysen A/.Bar-Khaym Y. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: lipoprotein leakage and its impact on plasma lipid levels. Kindey int 2007:
43. Foley RN. Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy Kidney Int 1995; 47' 186-192
44. Diamond J.R. Karnovsky M/J/ Exactrbation of chronic aminonucleozide nephrosis by dietary cholesterol supplementation. Kidney Int/ 1987;5; 671-678
- 45.Gilbertson DT, Li S, Murray A, Herzog C, Collins A. The competing risks of death vs. ESRD in Medicare beneficiaries 65+ with chronic kidney disease. CHF and anemia [abstract], J Am Soc Nephrol 2002; 13: 439A
46. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hemalopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. Am J Physiol Rigul Inlegr Comp Physiol 2002; 282: R166-R172
47. Longenecker JC, Cotesh J, Klag MJ el at. Validation of comorbid conditions on the end-stage renal disease medical evidence report The CHOICE study Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD. / Am Sec Nephrol 2000; 11: 520-529
48. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Qualify Initiative. Am J Kidney Dis 1997; 10 [Suppl 3]: S192-S240
49. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P. Loirat C, Mallick NR Sehwood NH, Tufveson G, el al. Report on management of renal failure in Europe, XXII 1991. Nephroi Dial Transplant 1992; 7

50. Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47 (Suppl. 2): S151 - S162
51. Tsakiris A., Doumas M., Lagatouras D. et al. Microalbuminuria is determined by systolic and pulse pressure over a 12-year period and related to peripheral artery disease in normotensive and hypertensive subjects: the Three Areas Study in Greece (TAS-GR). *Angiology.* 2006; 57 (3): 313 - 320
52. Metclaf P., Baker J., Scott A. et al. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin. Chem.* 1992; 38: 1802 - 1808
53. Shankar S.S., Steinberg H.O. Obesity and endothelial dysfunction. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5: 56 - 64
54. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1992 - 1997
55. Munakata M., Nunokawa T., Yoshinaga K. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension - a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). *Hypertens. Res.* 2006; 29(7): 515 - 521
56. Ruggenti P. , Schiepati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* 2001 357: 1601-1608
57. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure/ *Lancet* 2000: 356 147-152
58. Atkins R.C. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005. 67. 14-18
59. Kidney disease outcome quality initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am/J. Kidney Dis.* 2002/ 39

60. Lin J. Knight E. L. Hogan M. L. Singh A.K. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtrations rate in adults without kidney disease. J Am. Soc. Nephrology. 2003/ 14. 2573-2580
61. Coresh J. Byrd-Holt D. Astror B. D. Chronic kidey disease awareness, prevalence and trends amog U.S. adults 1999 to 2000. J Am. Soc. Nephrology. 2005 16. 180-188.
62. Iseki K. The Okihawa Screening program. J Am. Soc. Nephrology. 2003. 7. 127-130