Министерство здравоохранения РСФСР

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВОЛЕГОВА
Галина Михайловна

УРОБИЛИНУРИЯ И БИЛИРУБИНУРИЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ И ИХ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

№ 140010 — инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

СВЕРДЛОВСК — 1975

Министерство здравоохранения РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВОЛЕГОВА
Галина Михайловна

УРОБИЛИНУРИЯ И БИЛИРУБИНУРИЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ И ИХ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

№ 140010 — инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

СВЕРДЛОВСК — 1975

Работа выполнена в Свердловском государственном медицинском институте (ректор — профессор В. Н. Климов) и Свердловском НИИ гигиены труда и профзаболеваний (директор — к. м. н. С. Г. Домнин).

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор *Л. Л. Громашевская*
Доктор медицинских наук, профессор *А. И. Кортев*
Доктор медицинских наук, профессор *Н. М. Кончаловская*

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор *Л. Д. Левина*
Доктор медицинских наук, профессор *Н. А. Удинцев*
Доктор медицинских наук, профессор *К. П. Калинина*

Ведущее учреждение — I Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова

Автореферат разослан «10» февраля 1976 г.
Защита состоится «26» марта 1976 г. в « » час. на заседании клинического Ученого Совета Свердловского государственного медицинского института

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по адресу: улица Ермакова, 7

Ученый секретарь Совета
доцент *З. М. Мельникова*

При изучении вопросов патогенеза вирусного гепатита и хронических диффузных поражений печени возрос интерес к проблеме гепато-ренальной корреляции. Актуальность этого вопроса вновь привлекает внимание к уже давно отмеченной тесной анатомической и функциональной связи между печенью и почками, сформулированной как учение о гепато-ренальном синдроме (С. П. Боткин, 1888; М. П. Кончаловский, 1933, 1940; И. Р. Руфанов, 1933; А. Я. Пытель, 1938; Н. Н. Бурденко, 1952; и др.).

К настоящему времени накоплен значительный материал как в отечественной, так и зарубежной литературе, который отражает функциональные сдвиги со стороны почек у больных с различными формами поражения печени. Изучение характера функциональных отклонений со стороны почек составило предмет исследования многих авторов, которым благодаря привлечению высоко чувствительных гемо-ренальных проб и радиоизотопных методов исследования удалось подтвердить скрытые, клинически не выраженные поражения. (Л. П. Юрчакевич, 1963, 1964; Е. Е. Карманова, 1970; Г. П. Руднев, Г. Е. Лацинник, 1972; А. В. Чикалова, 1974; Garnung et al. 1957; Reinschke, Krumhaar, 1969; и др.).

Несмотря на очевидную значимость изменений выделительной деятельности почек, им не уделялось должного внимания в клинике при изучении вопросов патогенеза. Степень вовлечения почек в патологический процесс до последнего времени оценивалась по величине диуреза и общему анализу мочи. Подобное методическое решение не раскрывало всей глубины изменений многогранной функции почек и не соответствовало изменениям, которые закономерно обнаруживали морфологи у больных, погибших с явлениями гепатаргии, квалифицированные как некротический нефроз и экстракапиллярный серозный гломерулит (А. И. Абрикосов, А. М. Струков, 1954; Е. Н. Тер-Григорова, 1962; Е. Е. Карманова, О. Г. Петровская, 1964; В. Т. Шугайло, А. Я. Закржевский, 1966; Lucke 1957; Garnung et al., 1957; и др.).

До настоящего времени не учитывалось и участие почек в развитии метаболических сдвигов. При оценке тяжести течения вирусного гепатита и в процессе контроля за его развитием важное значение придается синдрому желтухи, но до настоящего

времени не раскрыта взаимосвязь между показателями пигментного обмена и функциональными сдвигами со стороны почек.

Количественной характеристике билирубинурии и уробилинурии посвящено ограниченное число исследований, что определяется сложностью проблемы и методическими трудностями (With, 1960; Gray, 1961). В клинике до настоящего времени широко практикуется качественная индикация билирубина и уробилина в моче, что дает поверхностную информацию, не раскрывая должным образом глубины метаболических сдвигов. Выведение билирубина и уробилина с мочой, их концентрация в сыворотке крови продолжают рассматриваться только как показатели функциональной недостаточности печени, без учета приводимых в литературе динамических изменений выделительной деятельности почек.

Важным вопросом в плане выяснения механизмов, меняющих гемо-ренальные соотношения, является изучение влияния гормональной терапии на функцию почек. Как выяснилось, характер воздействия кортикостероидной терапии, получившей широкое распространение в гепатологии, сложен. Гормональные препараты могут повышать скорость почечного кровотока и уровень гломерулярной фильтрации (М. И. Золотарева-Костомарова, 1958; Д. П. Лапушинский, 1967). С другой стороны, они оказывают влияние и на функцию тубулярного эпителия, повышая активную секрецию, изменяя скорость, направленность ионообменных процессов (Г. П. Руднев, Г. Е. Лациник, 1972; Mills et al., 1960).

При изучении ренальных факторов в метаболизме билирубина и уробилина следует учитывать изменение эндокринной регуляции почек, обусловленное нарушением стероидогенеза, метаболизма гормонов и связи их с транспортными белками у больных с выраженными нарушениями функции печени (Н. А. Юдаев, 1961; Г. Н. Сербина с соавт., 1970; А. А. Матвеев, 1973; Э. Я. Райт, 1973; Г. П. Руднев, Г. Е. Лациник, 1972; К. В. Бунин, С. Г. Пак, 1973; Luetscher, Lieberman, 1958; Hurter, Nabarro, 1960; и др.).

Продолжает оставаться мало изученной корреляция функции почек и возникающих метаболических сдвигов. В плане характеристики функции почек по выведению билирубина и уробилина особого внимания заслуживают изменения водно-электролитного обмена и щелочно-кислотного равновесия (З. Я. Абдуллоходжаев, 1963, 1965; А. С. Логинов, И. С. Клемашев, 1970; М. М. Антонов, 1972; Г. Д. Васильева, 1973; А. А. Новокшенов, 1973; М. С. Лишневский с соавт., 1973).

Показатели обмена билирубина и уробилина широко привлекаются для оценки деятельности печени при острых и хронических интоксикациях, включая интоксикации в производственных условиях. Обычно прибегают к определению билирубина, его

фракций в сыворотке крови и уробилина в моче. Однако, благодаря общетоксическому влиянию при некоторых интоксикациях, возможно сочетанное поражение печени и почек как органов, несущих основную выделительную функцию. Вероятность поражения почек особенно велика. При любом пути поступления в организм токсические вещества и продукты их метаболизма в основном выделяются с мочой, где их концентрация может быть выше в десятки раз, чем в крови. В этих условиях уробилинурия может характеризовать функциональное состояние печени только после коррекции с показателями почечного клиренса. Вместе с тем, характер гемо-ренальных соотношений уробилина при многих профессиональных интоксикациях продолжает оставаться неизученным.

Определенный прогресс в развитии методов оценки билирубинемии и фракционного состава пигмента, усовершенствование методов количественного определения уробилина, особенно появившаяся возможность определения его в сыворотке крови, позволяют на новом методическом уровне изучить гемо-ренальные соотношения, изменение их в динамике болезни и в процессе лечения кортикостероидными препаратами. Вопросы эти остаются до настоящего времени должным образом не раскрытыми как при вирусном гепатите, так и при хронических формах поражения печени. Особого изучения заслуживают показатели обмена билирубина и продуктов его кишечной редукции у больных с массивным некрозом печени при особенно тяжелых формах недостаточности функции печени на фоне максимальной патогенетически обоснованной терапии с высокой дозировкой кортикостероидных гормонов.

Изложенные обстоятельства определяли актуальность проведения углубленного динамического контроля за почечной экскрецией билирубина и уробилина при вирусном гепатите и при некоторых хронических заболеваниях печени, влияние на них сочетанного функционального поражения почек. Актуальность вопроса послужила основанием для проведения собственных исследований с постановкой следующих задач.

1. Характеризовать функциональное состояние почек у больных острой формой вирусного гепатита по скорости гломерулярной фильтрации и участию тубулярного эпителия в регуляции щелочно-кислотного равновесия. Это позволит уточнить степень участия почек в восстановлении нарушенного гомеостаза путем диализа метаболитов через гломерулярный фильтр и выделение их канальцами неионной диффузией.

2. Определить почечный клиренс билирубина при желтушных формах вирусного гепатита, уточнив его зависимость от концентрации конъюгированных форм пигмента в сыворотке крови и соотношения отдельных фракций, а также от состояния фильтрационно-реабсорбционной функции почек.

3. Изучить в динамике концентрацию уробилина в крови у больных вирусным гепатитом, проследив ее зависимость от тяжести болезни и характера проводимого лечения.

4. Уточнить суточную экскрецию и почечный клиренс уробилина в зависимости от фазы, тяжести болезни, характера и глубины функционального поражения почек, а также их изменения в процессе применения кортикостероидной терапии.

5. Изучить характер функциональных отклонений со стороны почек, их влияние на гемо-ренальные соотношения уробилина при некоторых хронических поражениях печени: хроническом гепатите после болезни Боткина и у рабочих с профессиональной фтористой интоксикацией.

Для решения поставленных задач были проведены сочетанные исследования в нескольких направлениях. Общеклиническое обследование 263 больных, куда включены 223 с острой формой вирусного гепатита, осложненной у 16 массивным некрозом печени и 40 с хроническими поражениями печени (20 больных хроническим гепатитом после болезни Боткина и 20 рабочих с токсическим поражением печени под воздействием соединений фтора в производственных условиях). Проведено сочетанное определение состояния гепатобилиарной и мочевыделительной системы. Кроме широко принятых биохимических проб, для оценки вовлечения печени в патологический процесс была привлечена радиоизотопная гепатография с бенгал-роз, меченной J-131, позволившая характеризовать одновременно поглощение и экскрецию индикатора.

Функция основных структурных элементов нефрона изучалась с привлечением клиренс-методов, позволяющих с большой достоверностью решать вопрос о характере функциональных изменений деятельности почек на ранних этапах, когда клинические проявления поражения еще отсутствуют или мало выражены. Комплексная оценка функции почек проводилась по следующим показателям: общему анализу мочи, величине диуреза, клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевой реабсорбции воды. Углубленное изучение функции тубулярного эпителия проводили по показателям следующих проб: pH суточной мочи, общей кислотности с раздельной оценкой экскреции аммиака и титруемых кислот, коэффициента аммиак/титрационная кислотность, а также радиоизотопной ренографии с J-гиппураном.

Одновременно определялось щелочно-кислотное равновесие крови методом Аструпа и выведение основных электролитов с мочой (калия и натрия) пламенной фотометрией.

Для определения уробилина в сыворотке крови и моче был принят флуорометрический метод в модификации Лоццио и Ройера. Характеристика билирубинурии проводилась азобилирубиновым методом Ендрассика—Грофа—Вита с уточнениями, внесенными Ф. Грис, Г. Грис и В. И. Паращенко.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Полученные в процессе проведенной работы данные подтвердили ранее сделанные выводы об угнетении гломерулярной фильтрации у больных с диффузными поражениями печени (Л. П. Юрчакевич, 1964, 1965; Д. П. Лапушинский, 1967; Е. Е. Карманова, 1970; А. В. Чикалова, 1971; и др.). При острой форме вирусного гепатита фильтрация угнетена уже в стадии нарастания желтухи, углубляясь еще больше в периоде ее максимальной выраженности. У больных легкой формой гепатита в период максимального развития желтухи фильтрация снижалась умеренно — до 94,88±7,22 мл/мин (в контрольной группе у здоровых лиц — 106,41±3,47 мл/мин). При более тяжелом течении болезни угнетение выражено в большей степени, достигая особенно низких показателей в терминальном периоде печеночной комы. У больных гепатитом средней тяжести фильтрация снижена до 82,65±4,22, при тяжелом — до 71,27±7,78 мл/мин (для обеих групп $p<0,01$). У больных с массивным некрозом печени определялось еще более выраженное снижение — до 58,57± ±12,85 мл/мин. В терминальном периоде печеночной комы фильтрация снижалась особенно значительно — до 13,28, 12,07 и даже 6,16 мл/мин.

В процессе обратного развития вирусного гепатита постепенно восстанавливалась и скорость гломерулярного диализа (табл. 1). В фазе разрешения холестаза и у реконвалесцентов на обычной патогенетической терапии его уровень приближался к показателям в контроле, составив в среднем у больных легким гепатитом соответственно 99,11±6,15 и 98,01±4,86 мл/мин, средней тяжести — 89,69±4,87 и 89,43±3,68 мл/мин.

Угнетение гломерулярной фильтрации на высоте болезни сочеталось с изменением суточного ритма. В процессе последующего обратного развития гепатита и у реконвалесцентов суточный ритм обычно восстанавливался. Аналогичная закономерность прослеживалась и в суточном ритме диуреза. Совокупность изменений ритма гломерулярной фильтрации и минутного диуреза, восстановление их по мере обратного развития гепатита позволяют предположить сопряженность их с гемодинамическими сдвигами и состоянием метаболизма кортикостероидов (О. В. Киреева, 1961; В. П. Лебедев, Ю. Е. Вельтищев, 1966; В. А. Фигурнов, 1966; В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, 1972; Berliner et al., 1951; Mills, Stanbury, 1954; Dutz, 1967).

Причастность эндокринных сдвигов к динамике функциональных изменений со стороны почек с особой очевидностью следует из анализа показателей экскреции электролитов. Выведение Na с мочой в фазу максимального развития желтухи было

Таблица 1

Динамика гломерулярной фильтрации и диуреза у больных вирусным гепатитом (на базис-терапии)

Степень тяжести болезни / Периоды наблюдения	Количество больных	Стат. показатель	Гломерулярная фильтрация, мл/мин	Канальцевая реабсорбция воды, %	Диурез, мл/мин
Контроль у здоровых лиц	20	M±m	106,41±3,47	98,49±0,18	1,46±0,08
			10,86	0,80	0,35
Легкая	20				
максимальное развитие желтухи		M±m	94,88±7,22	98,19±0,14	1,68±0,17
			31,27	0,62	0,75
		p	>0,05	>0,05	>0,05
разрешение холестаза		M±m	99,11±6,15	98,19±0,13	1,77±0,18
			27,49	0,58	0,80
		p	>0,05	>0,05	>0,05
период реконвалесценции перед выпиской из стационара		M±m	98,01±4,86	98,57±0,08	1,38±0,10
			21,77	0,35	0,44
		p	>0,05	>0,05	>0,05
Средняя	34				
максимальное развитие желтухи		M±m	84,63±3,61	98,27±0,08	1,53±0,12
			20,42	0,47	0,70
		p	<0,001	>0,05	>0,05
разрешение холестаза		M±m	89,63±4,87	98,33±0,07	1,48±0,08
			26,25	0,43	0,48
		p	<0,01	>0,05	>0,05
период реконвалесценции перед выпиской из стационара		M±m	89,43±3,68	98,47±0,06	1,34±0,06
			18,0	0,30	0,33
		p	<0,01	>0,05	>0,05

значительно снижено — до 3,96±0,90 г/24 ч. Статистически значимое снижение сочеталось с достаточным диурезом, что в условиях повышенной водной нагрузки следует расценивать как приспособительную реакцию, реализуемую на уровне тубулярного эпителия под контролем АДГ (А. Г. Гинецинский, 1963; Н. Н. Пронина, Т. С. Сулаквелидзе, 1969; Bernard-Weil, 1964; Leef, 1967; Ganote et al., 1968).

По мере обратного развития гепатита на обычной патогенетической базис-терапии выведение натрия с мочой возрастало, но сохранялось еще достоверно сниженной перед выпиской из стационара, что позволяет предполагать у них повышенную активность альдостерона. Вместе с тем из показателей диуреза в динамике болезни следует, что реабсорбция осмотически связанной воды не имела решающего значения. В стадии разрешения холестаза и у реконвалесцентов на фоне положительной динамики фильтрации и экскреции натрия диурез постепенно сни-

Таблица 2

Динамика функции почек по регуляции щелочно-кислотного равновесия у больных вирусным гепатитом (на базис-терапии)

Степень тяжести болезни / Периоды наблюдения	Количество обследованных	Статистический показатель	pH суточной мочи	Титрационная кислотность, м экв/24 ч	Аммиак, м экв/24 ч	Общая кислотность, м экв/24 ч	Коэффициент, NH_4/Т.К.
Контроль у здоровых лиц	20	M±m	5,78±0,12 0,53	29,84±2,08 9,27	30,84±1,36 6,08	60,68±3,34 14,98	6,06±0,04 0,17
Легкая	20						
на высоте желтухи		M±m p	6,40±0,06 < 0,001	18,66±2,47 < 0,01	36,32±3,17 > 0,05	55,03±5,06 > 0,05	2,31±0,28 < 0,001
разрешение холестаза		M±m p	6,18±0,06 < 0,02	26,46±2,78 > 0,05	32,11±2,44 > 0,05	60,09±4,43 > 0,05	1,29±0,09 < 0,02
период реконвалесценции (перед выпиской из стационара)		M±m p	5,92±0,05 < 0,05	26,44±1185 > 0,05	26,89±1,68 > 0,05	52,43±3,33 > 0,05	1,09±0,06 > 0,05
Средняя	34						
на высоте желтухи		M±m p	6,13±0,05 < 0,02	26,26±1,92 > 0,05	41,40±3,16 < 0,01	67,13±4,79 > 0,05	1,73±0,11 < 0,001
разрешение холестаза		M±m p	6,08±0,05 < 0,05	28,35±2,16 > 0,05	37,56±3,71 > 0,05	64,18±5,48 > 0,05	1,42±0,10 < 0,01
период реконвалесценции (перед выпиской из стационара)		M±m p	6,02±0,07 > 0,05	29,09±2,10 > 0,05	26,47±1,79 > 0,05	54,66±3,58 > 0,05	1,05±0,05 > 0,05

жался. Отсутствие четкой зависимости диуреза от реабсорбции натрия и уровня гломерулярной фильтрации подтверждают участие в процессе регуляции реабсорбции воды и АДГ. На снижение водной нагрузки в фазу разрешения холестаза и реконвалесценции ответная реакция со стороны почек реализуется на уровне тубулярного эпителия за счет изменения транспорта осмотически свободной воды.

При изучении функции тубулярного эпителия было отмечено несоответствие между активной реакцией мочи и ее общей кислотностью (табл. 2). В фазу максимальной выраженности желтухи pH суточной мочи при легком течении вирусного гепатита составила 6,40±0,06, средней тяжести — 6,13±0,5, общая же кислотность была соответственно 55,03 ± 5,06 и 67,13 ± ±4,79 мэкв/24 ч.

Особенный интерес в этом плане представили данные о направленности процессов компенсации метаболического ацидоза в крови. Независимо от тяжести гепатита выведение кислых радикалов возрастало за счет экскреции аммиака (36,32±3,12 и 41,40±3,16 мэкв/24 ч.), выведение титруемых кислот имело тенденцию к снижению (18,66±2,47 и 26,26±1,92 мэкв/24 ч.). Об изменении направленности процессов выведения H^+ особенно наглядно свидетельствовали показатели коэффициента NH_4/Т. К., который повышался до 2,31±0,28 и 1,73±0,11.

Избирательное увеличение экскреции аммиака при достаточной буферной емкости мочи, по мнению Ю. Я. Агапова (1968), возрастает только при снижении pH ниже 4,5, что позволяет предположить изменение эндокринной регуляции тубулярного эпителия у больных вирусным гепатитом. При диффузных поражениях печени изменения метаболизма кортикостероидов, увеличение концентрации биологически более активных форм и облегченная диссоциация с транскортином освещены в литературе достаточно подробно и широко (Г. П. Руднев с соавт., 1970; Г. Н. Сербина с соавт., 1970; Luetsher, Lieberman, 1958; и др.).

По мере обратного развития болезни активная реакция мочи постепенно восстанавливалась. Одновременно к периоду реконвалесценции восстанавливалась как общая кислотность, так и направленность ионообменных процессов.

У больных хроническими формами гепатита особенно существенные сдвиги отмечены со стороны фильтрационно-реабсорбционной функции почек. Уровень гломерулярной фильтрации был снижен до 77,45±4,30 мл/мин, а показатели диуреза составили 0,93±0,05 мл/мин. Существенно выраженных отклонений в регуляции щелочно-кислотного равновесия со стороны почек не было отмечено.

Вопрос о поражении почек у лиц, находящихся под воздействием умеренно повышенных доз соединений фтора в условиях производства и эндемической местности до настоящего времени

является предметом дискуссий (Bond, Murray, 1952; Poulsen, Ericsson, 1965; Jankauskas, 1974; и др.). Поэтому изучение функции почек у них послужило предметом особенно тщательного исследования. Обобщение полученных данных позволило выявить существенные отклонения в выделительной деятельности почек.

Скорость гломерулярной фильтрации в суточном периоде была снижена у большинства обследованных, составив в среднем 93,02±4,44 мл/мин. У отдельных рабочих отмечалось значительное угнетение — до 52,71 и даже 47,88 мл/мин.

Особого изучения потребовали отклонения показателей диуреза, отмеченные у подавляющего большинства рабочих и составившие в среднем 0,87±0,04 мл/мин. Выраженная тенденция к снижению диуреза была обусловлена угнетением гломерулярной фильтрации при сохраненной скорости канальцевого транспорта воды (98,99±0,08%). Между тем из данных литературы известна склонность к полиурии у больных с острыми отравлениями фторидами в результате избирательного поражения сукциндегидрогеназы, ответственной за энергозависимый перенос натрия в канальцах. Одновременно в литературе имеются сведения о нарушении печеночного метаболизма кортикостероидных гормонов при профессиональном флюорозе, дающие повод предположить у них развитие вторичного гиперальдостеронизма (О. В. Потапенко с соавт., 1969, 1972, 1973).

Для раскрытия механизма происходящих в этих условиях изменений в аспекте их влияния на диурез, проведено сочетанное определение экскреции натрия, составившее 6,57±0,58 г/24 ч. и не превышавшее статистически достоверно контроль у здоровых лиц ($p>0,05$). Исходя из этих данных, снижение диуреза есть основание отнести за счет угнетения гломерулярной фильтрации и достаточно высокой реабсорбции осмотически свободной воды, регулируемой АДГ (А. Г. Гинецинский, 1963).

Функция тубулярного эпителия по регуляции щелочно-кислотного равновесия при профессиональной фтористой интоксикации характеризовалась ускоренной экскрецией H^+, составившей в среднем 76,56±2,58 мэкв/24 ч. ($p<0,01$). Одновременное определение щелочно-кислотного баланса крови эквилибрационным методом Аструпа показало, что повышенные показатели общей кислотности мочи определялись компенсаторной реакцией почек на развитие метаболического ацидоза. В пользу метаболического ацидоза свидетельствовало снижение SB до 19,73±±0,72, AB до 19,91±1,58, BB до 45,12±1,94 при одновременном дефиците оснований BE—(—) 5,77±1,01 мэкв/л. Парциальное давление CO_2 в крови было снижено до 38,4±3,15 мм рт. ст., что указывало на включение в компенсацию защитной функции легких.

Более активно включались в компенсацию метаболических сдвигов почки. PH суточной мочи была снижена до 5,32±0,07 ($p<0,01$). Выведение кислых валентностей осуществлялось как за счет компенсаторно ускоренного выведения титруемых кислот — 39,84±2,21мэкв/24 ч. ($p<0,01$), так и аммиака — 36,34± ±1,11 мэкв/24 ч. ($p<0,05$).

Повреждение функции канальцевого аппарата почек вытекало и из данных радиоизотопной ренографии с J-гиппураном. Максимальное накопление индикатора над правой почкой было замедлено до 3,97/0,21, над левой — до 3,76±0,18 мин. Еще в большей степени был замедлен процесс переноса радиогиппурана в просвет канальцев: период полувыведения над правой почкой составил 11,09±0,77, над левой — 10,37±0,72 мин. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными Р. Я. Габовича с соавт., которые показали, что фтор ингибирует клеточное дыхание и нарушает процессы окислительного фосфорилирования, с которыми в настоящее время связывают деятельность систем активного транспорта (В. Вишек, 1971; Ю. В. Наточин, 1972).

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА БИЛИРУБИНУРИИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ, ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ И РЕНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Проведенные исследования подтвердили определенное прогностическое значение количественной характеристики концентрации билирубина мочи в фазу максимального развития желтухи. При легких формах концентрация составила 0,60±0,12, средней тяжести — 2,36±0,41 и 2,43±0,48, при тяжелых даже 5,95±1,04 мг%.

Характер гемо-ренальных соотношений указывал на тесную зависимость билирубинурии прежде всего от экстраренальных факторов. Прослеживалась корреляция между концентрацией билирубина в моче и уровнем его конъюгированных форм в сыворотке крови, что подтверждалось и методом статистического анализа (для легких форм $r=+0,31$, средней тяжести — $r=+0,69$ и тяжелых — $r=+0,43$).

По мере нарастания холестаза и конъюгированной гипербилирубинемии, возрастала и фильтрационная нагрузка, составившая при легких формах 0,19±0,03, средней тяжести — 0,52± ±0,06 и 0,42±0,07, при тяжелых даже 0,64±0,14%.

Обратное развитие желтухи и конъюгированной гипербилирубинемии во всех группах сопровождалось непропорционально быстрым снижением концентрации билирубина в моче, что совпадает с наблюдениями ряда авторов (В. И. Паращенко, 1968;

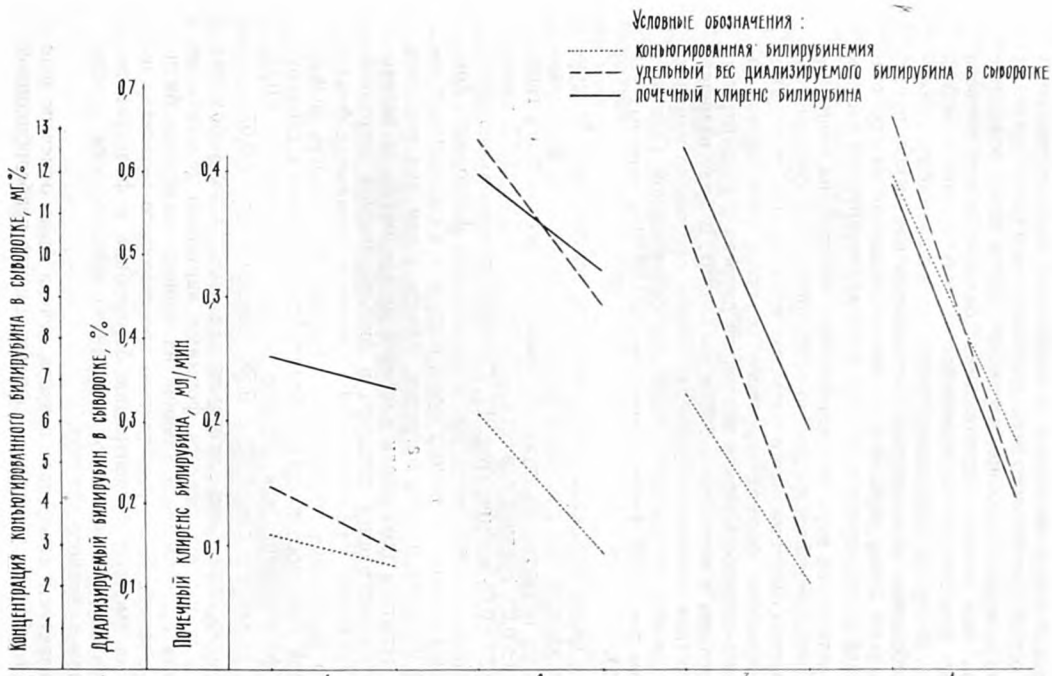

Рис. 1. Соотношение почечного клиренса билирубина конъюгированной билирубинемии и фильтрационной нагрузки в динамике вирусного гепатита
(1 - легков течение; 2 - средней тяжести на базис-терапии, 3 - средней тяжести на гормонотерапии, 4 - тяжелов)

Ш. С. Халфен, Н. В. Тагиева, 1968; А. П. Куперштейн, 1971; Billing, Lathe, 1958; и др.). Динамика билирубинурии определялась прежде всего снижением концентрации конъюгированных форм и особенно удельного веса диализируемой части пигмента в сыворотке крови. Подобный характер сдвигов давал основание полагать, что степень диссоциации белково-билирубинового комплекса при гепатите определяется не только концентрацией пигмента. В период разрешения холестаза, по-видимому, снижение метаболитов, облегчающих диссоциацию комплекса, происходит раньше билирубина и изменяет соотношение между концентрацией конъюгированных форм и их диализируемой частью.

В определенной мере на концентрацию билирубина мочи оказывала влияние и фильтрационно-реабсорбционная функция почек. В период максимального развития желтухи при тяжелых и средней тяжести формах вирусного гепатита прослеживалась обратная зависимость между величиной диуреза и концентрацией билирубина в моче ($r = -0{,}37$ и $r = -0{,}46$). В фазу разрешения холестаза повышение диуреза также оказывало влияние, корреляционная зависимость была еще более тесной (для легких форм $r = -0{,}65$, средней тяжести $r = -0{,}63$ и тяжелых $r = -0{,}48$).

Более полно отражали гемо-ренальные соотношения билирубина показатели его почечного клиренса, которые в фазу максимального развития желтухи составили для легких форм гепатита $0{,}28 \pm 0{,}05$, средней тяжести — $0{,}43 \pm 0{,}09$ и $0{,}40 \pm 0{,}07$, тяжелых — $0{,}39 \pm 0{,}06$ мл/мин (рис. 1). Скорость почечного очищения определялась прежде всего экстраренальными факторами: концентрацией конъюгированных форм пигмента в сыворотке и величиной фильтрационной нагрузки. Вместе с тем при тяжелом течении гепатита показатели клиренса не следовали за возрастающей концентрацией пигмента и фильтрационной нагрузкой, что определялось уже отчетливым влиянием ренальных факторов. Это положение подтверждает прямая зависимость между величиной почечного клиренса билирубина и уровнем гломерулярной фильтрации: для легкого течения гепатита $r = +0{,}65$, средней тяжести — $r = +0{,}42$ и 0,59, тяжелого — $r = +0{,}67$.

Умеренно сниженная гломерулярная фильтрация у больных с легкой и средней тяжести формами вирусного гепатита не оказывала существенного влияния на процесс выведения билирубина с мочой. В случаях тяжело протекающего гепатита, несмотря на высокую концентрацию билирубина и фильтрационную нагрузку, выведение его затруднено значительным угнетением гломерулярного диализа.

С развитием массивного некроза печени было отмечено еще более глубокое угнетение фильтрационно-реабсорбционной функции почек. Почечный клиренс удалось определить и сопо-

ставить с функциональными отклонениями в почках у 5 больных. В зависимости от сроков развития осложнения конъюгированная билирубинемия колебалась у них в значительных пределах — от 4,23 до 14,7 мг% и сочеталась с существенными различиями диализируемой части пигмента — от 0,10 до 0,41%. Четкая прямая зависимость между скоростью почечного очищения и определяющими его экстраренальными факторами отсутствовала. Показатели клиренса были весьма близки между собой и колебались обычно в пределах 0,06—0,10 мл/мин. В среднем скорость почечного очищения крови была в несколько раз ниже, чем при неосложненных формах болезни.

В фазу обратного развития холестаза у больных с неосложненными формами болезни условия, определяющие выведение билирубина через почки, менялись не однозначно: скорость гломерулярной фильтрации возрастала, конъюгированная билирубинемия и фильтрационная нагрузка имели обратную динамику. В результате этой сложной перестройки почечный клиренс билирубина снизился во всех изучаемых группах: при легких формах вирусного гепатита в 1,1, средней тяжести — 1,2 раза. Обратная динамика еще более выражена на фоне кортикостероидной терапии: на 7—9-й день лечения скорость очищения снизилась более чем в 2 раза как при гепатите средней тяжести, так и тяжелом (в 2,2 и 2,4 раза соответственно). Снижение почечного клиренса на фоне возросшей гломерулярной фильтрации дает основание отнести динамику за счет экстраренальных факторов, что лишний раз подтверждает их ведущую роль в процессе выведения билирубина с мочой. В этой фазе скорость выведения билирубина была менее тесно связана и с конъюгированной билирубинемией. Независимо от тяжести течения гепатита показатели почечного клиренса были близки между собой при различиях концентрации конъюгированных форм — от 1,57±0,50 до 8,28±2,17 мг%.

При всех формах вирусного гепатита сохранялась более высокая концентрация пигмента в сыворотке. Подобный характер гемо-ренальных соотношений сохранялся независимо от тяжести, стадии болезни, не менялся и с подключением кортикостероидной терапии, что указывало на его фильтрационную природу в моче.

УРОБИЛИНЕМИЯ В ДИНАМИКЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА И У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Значение ренальных факторов в развитии метаболических сдвигов при вирусном гепатите особенно отчетливо выступает при контроле за показателями гемо-ренальных соотношений уробилина. На протяжении всего острого периода, вплоть до выписки реконвалесцентов из стационара определялась значительно повышенная концентрация уробилина в крови. Уже в фазу нарастания желтухи у больных гепатином средней тяжести уробилинемия составляла 57,28±5,15 мкг/100 мл, с тяжелым — 47,12±4,04, что превышало показатели у здоровых лиц более чем в 3 раза (13,72±0,91 мкг/100 мл).

Наибольшая задержка уробилина в крови была отмечена в фазу максимальной выраженности желтухи и холестаза. Различий концентрации, определяемых тяжестью течения гепатита, выявить не представлялось возможным: при легких формах болезни она составила 58,63±5,12, средней тяжести — 56,45±4,35 и тяжелых — 52,30±6,33 мкг/100 мл.

В стадии разрешения холестаза и восстановления кишечной редукции билирубина на обычной патогенетической терапии повышения концентрации не последовало: уробилинемия при легких формах гепатита составляла уже 41,10±4,90, средней тяжести — 45,57±3,03 мкг/100 мл.

У реконвалесцентов перед выпиской из стационара уробилинемия в обеих обследованных группах превышала контроль у здоровых лиц (26,69±3,03 и 29,81±2,51 мкг/100 мл). Анализ клинико-биохимических отклонений показал в этой фазе болезни определенное соответствие между остаточными явлениями гепатита и задержкой востановления уробилинемии.

Высокий уровень уробилинемии в фазу максимального развития желтухи у больных вирусным гепатитом подтверждает мнение исследователей об отсутствии полного холестаза и о сохранении частичной кишечной редукции билирубина (А. И. Финько, 1959; Т. Г. Горбовская, Н. Г. Кошель, 1963; С. П. Ефимова, 1966; и др.).

У больных хроническими формами гепатита концентрация уробилина в сыворотке повышалась еще более значительно, составив в среднем 60,99±10,14 мкг/100 мл. Полученные результаты согласуются с литературными данными об особенно глубоком нарушении метаболизма уробилина у больных хроническими поражениями печени. Сниженная реэкскреция уробилина из портального кровотока, ретенция его в крови за счет угнетения выделительной деятельности почек, дополняются более выраженными изменениями процесса кишечной редукции билирубина. По мнению ряда авторов, при хронических заболеваниях печени важное значение приобретает вторичное инфицирование

желчевыводящих путей, 12-перстной кишки с их высокой способностью к всасыванию (Н. М. Кончаловская, З. Г. Апросина, 1956; М. А. Ясиновский, 1962; В. Г. Бочоришвили, М. Л. Оречкина, 1965; Edlung et al., 1959; Lester et al., 1964, 1965; и др.).

В результате проведенного анализа клинико-биохимических показателей в группе больных хроническими формами гепатита удалось подтвердить высокую информативность уробилинемии наряду с электрофореграммой сывороточных белков и радиоизотопной гепатографией с бенгал-роз-J-131. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение уробилинемии наряду с другими биохимическими показателями для раннего и более полного выявления исходов вирусного гепатита в хроническую форму.

Значительно превышали контроль у здоровых показатели уробилинемии и у рабочих с профессиональной фтористой интоксикацией — 37,22±1,45 мкг/100 мл. Четкой зависимости между концентрацией уробилина в сыворотке и глубиной токсического поражения печени не было отмечено. Удавалось проследить более тесную корреляцию уробилинемии с выделительной деятельностью почек, что позволяет считать ретенцию одним из ведущих и определяющих процессов в метаболизме уробилина при фтористой интоксикации.

ВЫВЕДЕНИЕ С МОЧОЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОГО КЛИРЕНСА УРОБИЛИНА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Как показали результаты динамического контроля, суточная экскреция уробилина с мочой и величина почечного клиренса подвержены значительным колебаниям в острой фазе вирусного гепатита. В периоде нарастания желтухи выведение уробилина с мочой было повышено до 2,82±0,49 мг/24 ч при гепатите средней тяжести и до 2,67±0,33 мг/24 ч. — при тяжелом (в контрольной группе у здоровых — 0,87±0,05 мг/24 ч.). Высокая суточная экскреция сочеталась с отмеченной уже повышенной концентрацией в сыворотке крови, что позволяет сделать заключение о нарушенном процессе реэкскреции уробилина из портального кровотока. Однако уже в этой фазе отчетливо выступает функциональная недостаточность почек: клиренс уробилина был снижен до 3,37±0,51 мл/мин у больных вирусным гепатитом средней тяжести и 3,55±0,58 — тяжелым.

Анализируя значение эктраренальных факторов, следовало предположить появление метаболических сдвигов, облегчающих

гломерулярный диализ уже на ранних этапах болезни. По мнению большинства исследователей, роль белкового носителя уробилина в сыворотке выполняют альбумины и в меньшей степени β-глобулин (Х. П. Джорджеску, Е. Пэунеску, 1963; Kahan, 1961; Kahan et al., 1962, Lester, Schmid, 1964; Bourke et al., 1965). Гипоальбуминемия, диспротеинемия появляются на ранних этапах развития тяжелых и средней тяжести форм вирусного гепатита и могут облегчать диссоциацию белково-уробилинового комплекса (Р. И. Лепская, 1951; Н. Н. Калашникова, 1965; А. Д. Сидорова, 1966; Л. Д. Левина, 1967 и др.). При желтушных формах болезни повышенная концентрация уробилина в крови сочетается с гипербилирубинемией, что также может повышать константу диссоциации и облегчать диализ через гломерулярный фильтр (В. А. Конышев, 1973).

Выведению уробилина с мочой могли способствовать и некоторые функциональные сдвиги со стороны почек. Благодаря избирательной активации выведения аммиака, показатели pH мочи в обеих группах сохранялись достаточно высокими, что облегчало выведение неионной диффузией.

С нарастанием симптомов гепатита одновременно с перечисленными метаболическими сдвигами снижалась гломерулярная фильтрация и активный транспорт в проксимальном отделе нефрона, которым некоторые авторы отводят ведущую роль в процессе выведения уробилина через почки (Fassati et al., 1966).

Фаза максимального развития желтухи характеризовалась наибольшей выраженностью проанализированных метаболических сдвигов. В сыворотке возрастала концентрация билирубина и уробилина, углублялась диспротеинемия, что должно было еще более облегчать диссоциацию белково-уробилинового комплекса. Продолжала повышаться и активная реакция мочи, облегчая выведение неионной диффузией.

Перечисленные метаболические сдвиги не имели доминирующего значения, поскольку почечный клиренс при гепатите средней тяжести сохранялся сниженным до 3,78±0,56, а при тяжелом даже до 3,15±0,60 мл/мин. У больных легкой формой гепатита почечный клиренс имел тенденцию к повышению — 5,47± ±0,55 мл/мин, что прежде всего следовало отнести за счет мало существенного повреждения основных путей выведения уробилина через почки. По данным радиоизотопной ренографии, с J-гиппураном при легком течении вирусного гепатита процесс активного секретирования в канальцах страдает малосущественно (Г. П. Руднев, Г. Е. Лациник, 1972). Умеренно была снижена и гломерулярная фильтрация в изученной группе больных с легкими формами гепатита.

Из приведенных данных следует, что ведущее значение в этой фазе вирусного гепатита сохраняется за гломерулярной фильтрацией и активной секрецией в проксимальных отделах

нефрона. Это положение подтверждает и прямая корреляционная зависимость между величиной почечного клиренса и уровнем гломерулярной фильтрации: у больных легкой формой болезни $r = +0,42$ ($p < 0,05$), средней тяжести $r = +0,51$ ($p < 0,01$) и тяжелой $r = +0,58$ ($p < 0,01$). Показатели суточной экскреции уробилина сохранялись повышенными и составили в группе больных вирусным гепатитом средней тяжести $2,75 \pm 0,33$, при тяжелом — $2,11 \pm 0,34$ мг/24 ч. Исключение составили больные легкими формами с более высокой уробилинурией — $4,48 \pm 0,31$ мг/24 ч.

В фазу разрешения холестаза создаются наиболее благоприятные условия для выведения уробилина через почки, что определяло повышение показателей почечного клиренса: при гепатите средней тяжести он составил $5,75 \pm 0,56$, легком $5,84 \pm 0,90$ мл/мин. При гепатите средней тяжести выведение с мочой несколько возрастало, несмотря на обратную динамику уробилинемии и составило в среднем $3,77 \pm 0,31$ мг/24 ч. У больных легкой формой болезни благодаря ускоренному выведению через почки поддерживалась повышенная экскреция — в среднем $2,87 \pm 0,26$ мг/ 24 ч., несмотря на еще более выраженную обратную динамику уробилинемии.

Основываясь на данных динамического контроля за показателями радиоизотопной ренографии в периоде разрешения холестаза можно было предполагать восстановление активной канальцевой секреции при одновременном восстановлении гломерулярной фильтрации. Экстраренальные факторы по-прежнему способствовали облегченной диссоциации белково-уробилинового комплекса.

В фазе реконвалесценции перед выпиской из стационара почечный клиренс приближался к контролю у здоровых лиц (при гепатите средней тяжести — $4,38 \pm 0,48$, при легком — $4,43 \pm 0,58$ мл/мин), что определялось восстановлением как ренальных, так и экстраренальных факторов, определяющих процесс выведения уробилина с мочой. Выведение уробилина сохранялось несколько повышенным, составляя $1,53 \pm 0,09$ у больных с гепатитом средней тяжести и $1,51 \pm 0,08$ мг/24 ч. — легким.

Сопоставление гемо-ренальных соотношений в динамике острого периода вирусного гепатита подтверждает существенное значение функциональных сдвигов со стороны почек для выведения уробилина с мочой. Из полученных данных следует, что отмечаемая многими авторами фазность суточной экскреции уробилина определяется не только динамикой кишечной редукции билирубина, но и изменением выделительной деятельности почек. Во все фазы острого периода вирусного гепатита, независимо от тяжести его течения, определялась прямая корреляционная зависимость между почечным клиренсом и показателями

суточной экскреции, что дополнительно подтверждает значение ренальных факторов в метаболизме уробилина.

При хронических формах гепатита после болезни Боткина влияние ренальных и экстраренальных факторов на процесс выведения уробилина с мочой имело свои особенности. Несмотря на доброкачественное течение гепатита у большинства обследованных больных, показатели уробилинурии были повышены и составили в среднем 3,11±0,74 мг/24 ч. При выраженном нарушении фильтрационно-реабсорбционной функции почек клиренс уробилина был снижен умеренно — до 3,75±0,56 мл/мин. Анализ клинико-биохимических показателей давал основание предполагать облегченную диссоциацию белково-уробилинового комплекса: выраженная уробилинемия, диспротеинемия и особенно гипоальбуминемия.

Своеобразный характер гемо-ренальных соотношений был отмечен у рабочих с профессиональной фтористой интоксикацией. Повышенная концентрация в сыворотке не сопровождалась соответствующим выведением — уробилинурия составила 0,98± ±0,04 мг/24 ч., что не превышало статистически значимо контроля у здоровых ($p>0,05$). Подобный характер гемо-ренальных соотношений указывал на угнетение процесса выведения уробилина через почки. Почечный клиренс был снижен у всех обследованных рабочих и составил в среднем 1,88±0,13 мл/мин ($p<0,001$).

ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И ГЕМО-РЕНАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ УРОБИЛИНА

Значение функционального состояния почек для процесса выведения уробилина с мочой подтверждают и результаты изучения почечной экскреции на фоне лечебного применения кортикостероидов. Динамика гемо-ренальных соотношений уробилина была изучена у 47 больных, куда вошли 23 с вирусным гепатитом средней тяжести и 24 тяжелым (у 14 больных заболевание осложнилось острым массивным некрозом печени).

При выборе сроков контроля исходили из приведенных в литературе наблюдений, что диуретический эффект гормонального лечения начинается на 3—5-й день и достигает максимума к 7—8-му дню (А. К. Мерзон с соавт., 1966). Принятая кратность обследований совпадала и с фазностью метаболизма уробилина: первые дни лечения уробилинурия определялась в основном изменением выделительной деятельности почек, к 7—9 дню восстанавливалась и кишечная редукция билирубина (Л. Д. Левина, 1967).

В ближайшие 2—3 дня лечения кортикостероидами при неосложненных формах болезни, гломерулярная фильтрация возрастала как у больных гепатитом средней тяжести — с 81,50±±7,88 до 96,28±8,37 мл/мин, так и тяжелым — с 74,27±7,78 до 108,77±9,08 мл/мин. У подавляющего большинства больных удавалось отметить значительное повышение фильтрации, в отдельных случаях более чем в 2 раза по отношению к исходным данным. Только у 3 из 33 обследованных с неосложненными формами болезни после назначения кортикостероидной терапии продолжалось дальнейшее снижение гломерулярной фильтрации (табл. 3).

Изменение фильтрационно-реабсорбционной функции обычно находилось в соответствии с клинико-биохимическими показателями. Повышение гломерулярной фильтрации обычно сочеталось с обратной динамикой симптомов интоксикации, желтухи, улучшением биохимических показателей.

Последующее назначение кортикостероидной терапии поддерживало гломерулярный диализ на достаточно высоком уровне. На 7—9-й день лечения он составил в группе больных вирусным гепатитом средней тяжести 101,69±5,75 и тяжелым 108,66±±9,43 мл/мин.

В периоде отмены гормональной терапии и через 10—12 дней перед выпиской реконвалесцентов из стационара гломерулярная фильтрация продолжала сохраняться выше исходного уровня: в первой группе соответственно 87,00±14,17 и 96,60±6,47 мл/мин, во второй — 98,67±9,98 и 89,67±7,87 мл/мин.

Анализируя сроки назначения гормональной терапии, удалось отметить восстановление гломерулярной фильтрации в более короткие сроки при раннем назначении до развития стойких гемодинамических сдвигов. Из данных литературы известно, что кортикостероидная терапия, начатая позднее 10-го дня желтушной стадии, оказывает менее выраженный терапевтический эффект, в результате восстановления биохимических показателей и исчезновение клинических симптомов болезни задерживается на более продолжительный срок.

Своеобразна и динамика диуреза на фоне гормонального лечения. Из приведенных в таблице 3 данных следует, что преднизолон обладает выраженным диуретическим действием. На 3—4-й день лечения величина диуреза возрастала в группе больных вирусным гепатитом средней тяжести на 14,41%, тяжелым — на 72,45%. Близкие показатели сохранялись у больных и на 7—9-й день гормонального лечения.

После отмены гормональной терапии на фоне благоприятных показателей функциональных проб печени диурез имел тенденцию к снижению, которая углублялась в еще большей степени через 10—12 дней.

Таблица 3

Гломерулярная фильтрация и диурез у больных средней тяжести и тяжелой формой вирусного гепатита в процессе лечения кортикостероидами

Степень тяжести болезни / Периоды наблюдения	Количество обследованных	Статистический показатель	Гломерулярная фильтрация, мл/мин	Изменения относительно исходного уровня		Диурез, мл/мин	Изменения относительно исходного уровня		Канальцевая реабсорбция воды, %
				мл/мин	%		мл/мин	%	
Контроль у здоровых лиц	20	M±m	106,41±3,47	—	—	1,46±0,08	—	—	98,49±0,18
Средняя:									
до гормонотерапии	23	M±m	81,05±4,88	—	—	1,11±0,07	—	—	98,57±0,11
		p	<0,001			<0,01			>0,05
3—4-й день лечения		M±m	96,22±8,37	15,17	18,71	1,27±0,15	0,16	14,41	98,66±0,10
		p	>0,05			>0,05			>0,05
7—9-й день лечения		M±m	101,69±5,75	20,64	25,45	1,42±0,07	0,31	27,92	98,62±0,04
		p	>0,05			>0,05			>0,05
период отмены		M±m	87,00±14,17	5,95	7,33	1,31±0,16	0,20	18,09	98,49±0,18
		p	>0,05			>0,05			>0,05
10—12-й день после гормонотерапии		M±m	96,60±6,47	15,55	19,18	1,16±0,07	0,04	4,51	98,79±0,09
		p	>0,05			<0,01			>0,05
Тяжелая:									
до гормонотерапии	10	M±m	71,27±7,78	—	—	0,98±0,13	—	—	98,61±0,14
		p	<0,001			<0,02			>0,05
3—4-й день лечения		M±m	108,71±9,08	37,44	52,53	1,69±0,11	0,71	72,45	98,16±0,26
		p	>0,05			>0,05			>0,05
7—9-й день лечения		M±m	108,66±9,46	37,39	52,46	1,70±0,19	0,72	73,46	98,37±0,22
		p	>0,05			>0,05			>0,05
период отмены		M±m	98,67±9,98	27,40	38,44	1,57±0,11	0,59	60,20	98,33±0,04
		p	>0,05			>0,05			>0,05
10—12-й день после гормонотерапии		M±m	89,67±7,87	18,40	25,81	1,07±0,07	0,09	9,19	98,79±0,07
		p	>0,05			<0,01			>0,05

Общепринятая точка зрения на механизм, определяющий увеличение диуреза в процессе лечения кортикостероидами, до настоящего времени отсутствует. Одни авторы склонны отнести его за счет восстановления почечной гемодинамики и повышения уровня гломерулярной фильтрации (Д. П. Лапушинский, 1967; Л. А. Пыриг, Н. Я. Фурсова, 1971; Mills et al., 1955, 1958). А. К. Мерзон с соавт. (1966), Ю. И. Иванов (1968) относят увеличение диуреза за счет влияния гормональной терапии на функцию эпителия канальцев.

Изучение канальцевой реабсорбции воды не дало однородных результатов и отметить четких изменений ее не удалось. Получение достоверных данных осложнилось тем, что динамика реабсорбции в процессе гормонального лечения сочеталась с одновременным изменением уровня гломерулярной фильтрации.

О влиянии кортикостероидной терапии на канальцевый транспорт воды можно было сделать заключение по динамике диуреза после ее отмены: на фоне повышения гломерулярной фильтрации диурез имел четкую тенденцию к снижению в результате возросшей реабсорбции воды.

Влияние гормональной терапии на водовыделительную функцию тубулярного эпителия изучалось и по динамике экскреции с мочой электролитов, прежде всего — натрия. В процессе применения кортикостероидов выведение электролитов возрастало. На 7—9-й день лечения выведение калия достигло 2,42± ±0,60 г/24 ч, натрия — даже 6,83±0,46 г/24 ч, что почти в 2 раза превышало исходный уровень. Показатели возросшей экскреции подтверждают справедливость представлений о диуретическом действии кортикостероидов не только в связи с повышением гломерулярной фильтрации, но и за счет влияния на канальцевый транспорт воды, осмотически связанной с ионом натрия.

В процессе применения кортикостероидной терапии претерпевает существенные изменения и функция почек по регуляции щелочно-кислотного равновесия. В ближайшие 2—3 дня была отмечена тенденция к дальнейшему повышению pH мочи — до 6,46±0,10 у больных вирусным гепатитом средней тяжести и 6,50±0,08 — тяжелым ($p<0,001$). Последующее назначение гормональной терапии поддерживало повышенные показатели pH мочи: на 7—9-й день лечения она составила 6,28±0,08 и 6,30± ±0,16 соответственно. Через 10—12 дней после отмены гормонального лечения перед выпиской реконвалесцентов pH постепенно восстанавливалась и составила в группе больных вирусным гепатитом средней тяжести 5,87±0,10 и тяжелым — 5,61± ±0,07. При этом показатели pH мочи не отражали динамики ее общей кислотности. На 3—4-й день лечения повышенные показатели pH сочетались с высокой общей кислотностью мочи, которая у больных гепатитом средней тяжести составила 65,14±4,99 и тяжелым даже 77,75±7,75 мэкв/24 ч.

Своеобразное соотношение общей кислотности и активной реакции мочи побудило проанализировать направленность ионообменных процессов. Поскольку pH мочи в основном определяется скоростью выведения титруемых кислот, возникла необходимость изучить титрационную кислотность и экскрецию аммиака. Полученные материалы дают основание сделать вывод, что гормональная терапия оказывает на них противоположное влияние: титрационная кислотность в процессе лечения имеет тенденцию к снижению, выведение аммиака возрастает.

В соответствии с особенностями воздействия кортикостероидов на функцию почек по выведению H^+ находятся и показатели коэффициента аммиак/титрационная кислотность. На 3—4-й день гормонального лечения его показатели возросли у больных гепатитом средней тяжести до $2{,}65 \pm 0{,}31$ и тяжелым — $2{,}19 \pm \pm 0{,}34$. В процессе последующего гормонального лечения по мере снижения дозы и обратной динамики гепатита в обеих обследованных группах коэффициент снижался, отражая постепенное восстановление экскреции аммиака и титруемых кислот. Так, на 7—9-й день лечения его показатели у больных гепатитом средней тяжести составили $2{,}28 \pm 0{,}34$, а с тяжелым — $1{,}67 \pm 0{,}37$. В периоде отмены гормонального лечения коэффициент снизился в первой группе до $0{,}93 \pm 0{,}10$, во второй — до $0{,}82 \pm 0{,}07$. Близкие данные были получены при обследовании больных через 10—12 дней — соответственно $1{,}14 \pm 0{,}08$ и $0{,}78 \pm 0{,}09$.

Поскольку кортикостероидная терапия повышает скорость выведения H^+ с мочой, возникла необходимость уточнить соотношение этой реакции почек с состоянием щелочно-кислотного баланса крови. В фазу максимального развития гепатита, перед назначением терапии щелочно-кислотное равновесие крови у большинства больных гепатитом средней тяжести характеризовалось картиной метаболического ацидоза. Общая кислотность мочи большей частью находилась в соответствии со степенью выраженности отклонений щелочно-кислотного равновесия в крови. Степень повышения общей кислотности определялась в основном экскрецией аммиака при нормальной или даже сниженной титрационной кислотности.

Последующая динамика щелочно-кислотного баланса крови определялась характером проводимого лечения. При назначении обычного комплекса патогенетической терапии (базис-терапии) щелочно-кислотное равновесие у большинства больных восстанавливалось к периоду разрешения холестаза и реконвалесценции. Компенсаторная реакция со стороны почек в основном соответствовала состоянию щелочно-кислотного баланса крови.

Иные соотношения между состоянием щелочно-кислотного равновесия крови и реакцией почек развивались у больных, леченных дополнительно кортикостероидами. На 7—9-й день лече-

ния системные сдвиги в крови характеризовались у значительной части больных картиной метаболического компенсированного алкалоза. Независимо от состояния щелочно-кислотного баланса крови, на кортикостероидную терапию почки отвечали ускоренной экскрецией H^+ за счет повышенного выведения аммиака. Таким образом, под влиянием гормонального лечения у большинства больных развивался метаболический алкалоз, а повышенная общая кислотность мочи не соответствовала состоянию щелочно-кислотного баланса крови. В стадии реконвалесценции у больных, лечившихся кортикостероидами, метаболический ацидоз сохранялся значительно чаще. Реакция со стороны почек характеризовалась ускоренным выведением H^+ как за счет выведения аммиака, так и титруемых кислот.

Влияние кортикостероидной терапии на функцию почек существенно изменило и характер гемо-ренальных соотношений уробилина (рис. 2). В ближайшие 2—3 дня лечения концентрация в сыворотке у больных с гепатитом средней тяжести снизилась с 50,37±3,48 до 37,35±4,32 мкг/100 мл, а тяжелым с 52,30±±6,33 до 31,16±2,79 мкг/100 мл. В процессе последующего назначения кортикостероидов уробилинемия продолжала снижаться, хотя и не столь быстрыми темпами. К концу курса лечения уробилинемия еще сохранялась повышенной и составила у больных гепатитом средней тяжести 29,36±4,58, тяжелым — 25,07±±0,33 мкг/100 мл.

Определенного внимания заслуживает динамика уробилинемии у реконвалесцентов после отмены гормонального лечения. У большинства имело место повышение концентрации уробилина, у отдельных больных существенно выраженное. Средние показатели перед выпиской из стационара у больных гепатитом средней тяжести составили 33,05±2,46 и тяжелым — 28,88±±3,77 мкг/100 мл.

Выведение уробилина с мочой имело обратную динамику, возрастая в ближайшие дни после назначения кортикостероидной терапии: у больных гепатитом средней тяжести с 2,26±±2,2 до 5,17±1,54 мг/24 ч., тяжелым — с 2,11±0,34 до 3,35±±0,46 мг/24 ч. Динамика показателей экскреции в значительной степени определялась возросшей скоростью выведения уробилина через почки: почечный клиренс у больных гепатитом средней тяжести повысился с 3,32±0,34 до 10,12±2,61, тяжелым — с 3,15±0,60 до 6,54±0,80 мл/мин.

Последующее назначение гормональной терапии поддерживало повышенную уробилинурию, причем и после разрешения холестаза функциональные сдвиги со стороны почек играли важную роль и были ответственны за ускоренное выведение. На 7—9-й день лечения уробилинурия у больных гепатитом средней тяжести составила 2,82±0,30 и тяжелым — 4,20±0,64 мг/24 час.,

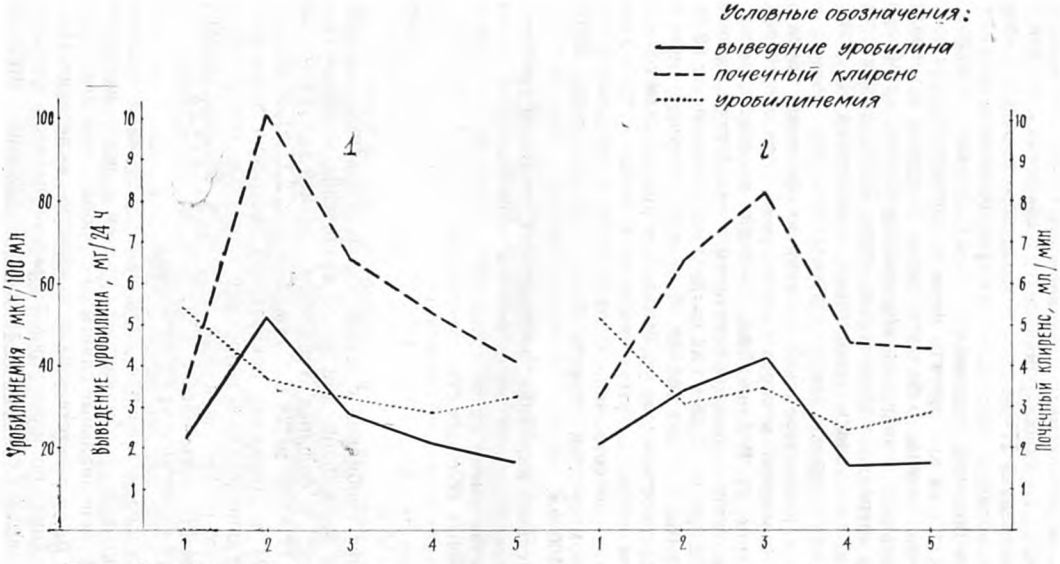

Рис. 2. Зависимость суточного выведения уробилина от его почечного клиренса в процессе кортикостероидной терапии у больных гепатитом средней тяжести (1) и тяжелым (2)

1 - до гормонотерапии, 2-3-4 день лечения, 3 - 13 день лечения, 4 - период отмены, 5 - через 10-12 дней.

а почечный клиренс сохранялся повышенным соответственно до 6,55±0,92 и 8,28±1,23 мл/мин.

С отменой гормональной терапии показатели уробилинурии постепенно снижались, составив при гепатите средней тяжести 2,15±0,37 и тяжелом — 1,62±0,26 мг/24 час. К этому периоду восстанавливается и скорость выведения уробилина через почки: почечный клиренс соответственно был равен 5,30±1,33 и 4,56±0,80 мл/мин, он уже не отличался статистически значимо от контроля ($p>0,05$).

Спустя 10—12 дней, перед выпиской реконвалесцентов из стационара уробилинурия имела тенденцию к снижению (1,69± ±0,14 и 1,66±0,26 мг/24 ч). Обратная динамика ее совпадала с некоторым повышением концентрации в сыворотке крови, что следовало отнести за счет снижения показателей почечного клиренса до 4,10±0,51 и 4,47±0,81 мл/мин (рис. 2).

Характер гемо-ренальных соотношений уробилина и зависимость их от функционального состояния почек удалось проследить у 5 больных с острым массивным некрозом печени. Метаболические сдвиги значительно варьировали в зависимости от глубины функциональной недостаточности печени и нарушения выделительной деятельности почек. У всех больных умеренно повышенная уробилинурия (1,35—2,15 мг/24 ч) сочеталась со значительным повышением концентрации в сыворотке крови (63,34—96,48 мкг/100 мл). Глубокое угнетение функции почек определяло значительное снижение скорости выведения уробилина с мочой: показатели клиренса колебались от 1,04 до 2,24 мл/мин.

Динамика уробилинурии находилась в соответствии с эффективностью проводимого лечения. При благоприятных исходах уробилинурия возрастала прежде всего за счет восстановления выделительной функции почек и повышения почечного клиренса. При прогрессирующем некрозе печени и нарастании симптомов гепатаргии комплексная терапия, включая высокие дозы кортикостероидов, не изменяла характер гемо-ренальных соотношений. На фоне нарастающей недостаточности функции печени скорость выведения уробилина через почки обычно снижалась при одновременном повышении его концентрации в сыворотке крови.

Оценивая влияние гормональной терапии у больных вирусным гепатитом, следует отметить ее положительное влияние на процессы, ответственные за выведение уробилина через почки. При своеобразных гемо-ренальных соотношениях в процессе лечения кортикостероидами уробилинурия и уробилинемия теряют свою информативность для оценки функционального состояния печени как до разрешения холестаза, так и после восстановления кишечной редукции билирубина.

ВЫВОДЫ

1. Для вирусного гепатита свойственна фазность развития функциональных изменений со стороны почек.

Фильтрационно-реабсорбционная функция наиболее угнетена в период нарастания и максимальной выраженности желтухи. Глубина функциональных отклонений и их обратная динамика находятся в соответствии с тяжестью течения основного заболевания.

2. Компенсаторная реакция почек на развитие метаболического ацидоза в крови характеризуется ускоренным выведением H^+, преимущественно за счет аммиака.

3. В процессе лечения кортикостероидами почки претерпевают сложную функциональную перестройку. Благодаря их положительному влиянию на почечный кровоток в ближайшие дни возрастает гломерулярный диализ. Лечение наиболее эффективно в ранние сроки, до 10 дня желтушного периода.

4. Особенно высокая чувствительность к действию гормональной терапии отмечается со стороны тубулярного эпителия. С первых дней лечения возрастает минутный диурез, его положительная динамика реализуется главным образом в сфере эндокринной регуляции факультативной реабсорбции воды, как осмотически свободной, так и связанной с ионом натрия.

5. Для хронических форм гепатита даже вне периода обострения свойственно глубокое угнетение фильтрационно-реабсорбционной функции почек. Снижение титрационной кислотности и тесно связанной с ней активной реакции мочи при благоприятно протекающих формах болезни выражены мало существенно.

6. Для токсико-химического действия фтора на почки в условиях производства свойственно угнетение гломерулярной фильтрации и существенно выраженное снижение диуреза.

Влияние фтор-иона на состояние тубулярного эпителия реализуется через угнетение факультативной реабсорбции осмотически свободной воды и процесса активной секреции в проксимальном отделе канальцев.

На метаболический ацидоз в крови со стороны почек развивается компенсаторно ускоренное выведение титруемых кислот и аммиака.

7. У больных вирусным гепатитом почечный клиренс билирубина находится в тесной зависимости от содержания конъюгированных форм пигмента и удельного веса диализируемой части в сыворотке крови, что указывает на ведущее значение экстраренальных факторов в механизме его почечного очищения.

При тяжелых формах болезни, особенно осложненных массивным некрозом печени, почечный клиренс билирубина снижен и теряет прямую зависимость от конъюгированной билирубине-

мии и величины фильтрационной нагрузки. Подобный характер гемо-ренальных соотношений в известной мере указывает на ретенцию пигмента в крови как результат снижения выделительной функции почек.

8. Показатели почечного клиренса уробилина особенно чувствительны к изменениям функции почек, поскольку ему свойственен тройной механизм выведения: гломерулярной фильтрацией, неионной диффузией и активной секрецией.

9. В фазу максимальной выраженности желтухи почечный клиренс снижен пропорционально тяжести гепатита. Исключение составляют больные легкой формой у которых скорость выведения даже возрастает. Величина почечного клиренса в этой фазе определяется преимущественно ренальными факторами: уровнем гломерулярной фильтрации и состоянием активной секреции в проксимальном отделе нефрона. Почечная ретенция уробилина не компенсируется облегченной диссоциацией белково-уробилинового комплекса и активацией выведения неионной диффузией.

10. В фазу разрешения холестаза скорость выведения уробилина возрастает независимо от тяжести течения гепатита. Положительная динамика определяется восстановлением гломерулярной фильтрации и секреции в канальцах при ускоренном выведении неионной диффузией, а также облегченной диссоциацией белково-уробилинового комплекса.

11. Повышенное выведение уробилина с мочой сохраняется во все фазы острого периода вирусного гепатита. Динамические колебания экскреции коррелируются с изменениями функции почек. Эта зависимость позволяет заключить, что фазность уробилинурии определяется не только состоянием реэкскреции из портального кровотока и кишечной редукцией билирубина, но и функциональными изменениями со стороны почек.

12. Отметить выраженную зависимость уробилинурии от тяжести течения гепатита на высоте желтухи и в периоде разрешения холестаза не представляется возможным, что затрудняет оценку ее прогностической значимости. Только у реконвалесцентов, при условии восстановления выделительной способности почек, уробилинурия в полной мере может быть отнесена за счет функционального состояния печени.

13. Кортикостероидная терапия изменяет характер гемо-ренальных соотношений, принятые терапевтические дозы в 2—3 раза повышают скорость выведения уробилина с мочой, что исключает возможность определения уробилинурии для информации о функциональном состоянии печени.

14. Количественная оценка уробилинурии и в равной степени уробилинемии даже в стадии ремиссии отличается высокой информативностью при хронических формах гепатита. Своеобразие гемо-ренальных соотношений при этой форме патологии

печени позволяет рекомендовать количественную оценку уробилинурии в комплексе с другими высокочувствительными и специфическими пробами печени для целей раннего и более полного выявления неблагоприятных исходов в хронический гепатит.

15. У рабочих с профессиональной фтористой интоксикацией выведение уробилина через почки затруднено в силу снижения гломерулярной фильтрации и угнетения тубулярных механизмов его экскреции.

16. В целом полученные результаты подтверждают закономерное развитие функциональных отклонений со стороны почек при диффузных поражениях печени, затрудненное выведение ряда метаболитов, что удается отчетливо проследить с помощью гемо-ренальных проб.

Высокой чувствительностью к функциональным отклонениям почек отличается экскреция билирубина и особенно уробилина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о течении болезни Боткина. Сб. тр. СГМИ: Вопр. кишечных инфекций. Вып. 41. Свердловск, 1966 (совместно с Таран В. В., Лебедьковой Л. И., Беляевой Т. А.).
2. Клинические особенности болезни Боткина при сопутствующем лямблиозе. Сб. тр. СГМИ: Вопр. кишечных инфекций. Вып. 41, Свердловск, 1966 (совместно с Таран В. В., Бершадской Т. М., Бураковой Л. Ф.).
3. Изучение условий определения билирубина и его глюкуронидов в сыворотке крови спектрофотометром СФ-10 и СФ-2М. Матер. конф.: Спектральные методы исследования в биологии и мед. Горький, 1967 (совместно с Дариенко Е. П., Цепелевой К. Я.).
4. Спектрофотометрическое изучение сыворотки крови больных инфекционным гепатитом. Матер. V Уральского совещания по спектроскопии. Свердловск, 1967 (совместно с Дариенко Е. П., Цепелевой К. Я.).
5. Динамика фракций билирубина крови при инфекционном гепатите по данным спектрофотометрического исследования по Эберлейну. Сб. тр. конф.: Актуальн. вопр. гепатологии. Гродно, 1967.
6. Токсическая дистрофия печени при инфекционном гепатите (по материалам г. Свердловска за 10 лет). Сб. научн. тр.: Кишечные инфекции. Кемерово, 1969 (совместно с Лебедьковой Л. И., Таран В. В., Плотниковым В. И.).
7. Влияние кортикостероидов на фракционный состав сывороточного билирубина при вирусном гепатите. Матер. Всесоюзн. конф.: Диагностика и лечение кишечных и вирусных инфекций. Ленинград, 1969.
8. Кинетика изменений спектральной характеристики билирубина по данным спектрофотометрического метода Эберлейна. Тез. II Всесоюзн. Биохим. съезда. Секция 24. Ташкент, 1969 (совместно с Дариенко Е. П.).
9. Определение уробилиновых тел в сыворотке крови доноров флуорометрическим методом. Матер. VII Уральской конф. по спектроскопии. Вып. 4. Свердловск, 1971 (совместно с Потапенко О. В., Колмогорцевой В. М.).
10. Спектрофотометрическое определение билирубина при изучении отдаленных исходов вирусного гепатита, осложненного острым массивным некрозом печени. Матер. VII Уральской конф. по спектроскопии. Вып. 4. Свердловск, 1971 (совместно с Таран В. В., Дариенко Е. П., Вишневской Л. П.).
11. Определение уробилина флуорометрическим методом Лоццио и Ройера в сыворотке больных вирусным гепатитом. Матер. научн.-техн. конф. по методам анализа. Свердловск, 1972.
12. Der Einsatz des Spekol bei fluorometrishen Urobilin-Bestimmug, Jener Rundschau, H-4, 1972. (совместно с Дариенко Е. П.).
13. Функция почек по регуляции щелочно-кислотного равновесия у больных вирусным гепатитом. Тез. докл. научн. конф.: Вирусный гепатит. Москва, 1973.

14. Влияние гормональной терапии на скорость клубочковой фильтрации и диурез у больных вирусным гепатитом. Матер. IV съезда эпидемиол., микробиол. и инфекционистов Азербайджана. Баку, 1973 (совместно с Кортевым А. И.).
15. Кинетика спектральной характеристики билирубина, экстрагированного методом Эберлейна. Лаборат. дело, № 3, 1973 (совместно с Дариенко Е. П.).
16. Суточное выведение уробилиноидов с мочой и величина почечного клиренса в динамике вирусного гепатита. Тез. докл. VII Уральской конф. физиол., биохим. и фармакологов с участием практич. врачей. Ижевск, 1973.
17. Фракции билирубина в сыворотке крови и показатели радиоизотопной гепатографии в динамике вирусного гепатита. Матер. VII научн.-практ. конф. сан.-эпид. службы Свердл. области. Свердловск, 1974 (совместно с Таран В. В., Маминым В. В.).
18. Клубочковая фильтрация и почечный клиренс билирубина у больных вирусным гепатитом. Матер. VII научн.-практ. конф. сан.-эпид. службы Свердл. области. Свердловск, 1974.

МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ:

1. На V Уральском совещании по спектроскопии. 1966 (Свердловск).
2. На научной конференции: Спектральные методы исследования в биологии и медицине. 1967 (Горький).
3. На научной конференции Гродненского гос. мед. института: Актуальные вопросы гепатологии. 1967 (Гродно).
4. На 32-й годичной научной сессии Свердловского гос. мед. института. 1969 (Свердловск).
5. На 33-й годичной научной сессии Свердловского гос. мед. института. 1970 (Свердловск).
6. На 3-й научно-технической конференции Уральского ордена Трудового Красного Знамени политехнического института им. С. М. Кирова. 1970 (Свердловск).
7. На научно-практической конференции по методам анализа. 1972 (Свердловск).
8. На XVI научно-практической конференции работников службы крови и гематологии Свердловской области. 1973 (Свердловск).
9. На заседании Свердловского отделения Всесоюзного биохимического общества. 1975 (Свердловск).

Подписано в печать 19/I 1976 г. Формат 60×90 1/16
Печ. л. 2,0 Тираж 250 Заказ 486

Цех № 1 объединения «Полиграфист», г. Свердловск, ул. М.-Сибиряка, 145