***План реферата:***

1. Введение.
2. Определение амилоидоза и классификация амилоидозов.
3. Патогенез.
4. Клиническая картина.
5. Течение и прогноз.
6. Диагноз.
7. Лечение.

***1*.ВВЕДЕНИЕ**

 Несмотря на более чем столетнюю историю изучения («сальная болезнь» Рокитанского - 1842 г. , «амилоид» Вирхова - 1853 г.), проблема амилоидоза продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами. Прежде всего, амилоидоз до сих пор остается распространенным заболеванием. Если его частота в общей популяции не установлена, - приводятся лишь данные о возможности поражения до 0,3% населения, то несомненно с большей определенностью можно говорить о распространенности амилоидоза среди лиц, страдающих известными, осложняющимися амилоидозом заболеваниями, с тенденцией при некоторых из них к учащению (ревматоидный артрит, опухоли различной локализации).

Вопрос о том при каких заболеваниях развивается амилоидоз, остается до конца невыясненным, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит. Возможен амилоидоз и при хронических нагноениях - остеомиелите; бронхоэктатической болезни и других легочных нагноениях; сифилисе, а также лимфогранулематозе; опухолях паренхимы почки, легкого; неспецифическом язвенном колите, болезнях Крона и Уиппля; затяжном септическом эндокардите и других, более редких заболеваниях (например, медуллярный рак щитовидной железы).

 Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения разных стран зависит от распространения названных заболеваний и особенно наследственных форм патологии, чем и объясняется, например, высокая частота амилоидоза почек странах Средиземноморского бассейна ( связан с частотой периодической болезни - Средиземноморской лихорадки; Амилоидоза нервной системы в Португалии (португальский невропатический амилоидоз) и т.д.

***2.Определение амилоидоза и классификация амилоидозов.***

 ***2.1*** Амилоидозом (амилоидной дистрофией) называют мезенхимальный диспротеиноз, сопровождающийся глубоким нарушением белкового обмена, появлением аномального фибриллярного белка и образованием в межуточной ткани сложного вещества - амилоида.

***2.2. Классификация амилоидозов* .**

 Руководствуясь причинными факторами возможным патогенетическим

механизмом, различают 5 форм амилоидоза:

1. идиопатический (первичный), причина и механизм развития неизвестны (не исключено, то в ряде случаев он представляет собой спорадические варианты наследственного амилоидоза);
2. наследственный (генетический, семейный), возникающий вследствие генетического дефекта синтеза фибриллярных белков организма
3. приобретенный (вторичный), который может возникать при нарушении иммунологического гомеостаза (амилоидоз как осложнение хронических инфекций, ревматических болезней и злокачественных опухолей или в результате неопластической трансформации клеток белоксинтезирующей системы (амилоидоз при парапротеинемических хронических лимфатических лейкозах; амилоидоз опухолей APUD-системы - АРUD-амилоид)
4. старческий амилоидоз, в основе развития которого лежат инволютивные нарушения обмена белков:
5. локальный опухолевидный амилоидоз, природа которого неясна.

 Идиопатический, наследственный, старческий и локальный опухолевидный амилоидоз рассматривают в качестве нозологических форм. Приобретенный амилоидоз, встречающийся при тех или иных заболеваниях является осложнением этих заболеваний, «второй болезнью» независимо от формы амилоидоза для него характерно вытеснение специализированных элементов органов и тканей амилоидным веществом с понижением, а в финале и утратой их функции. В зависимости от преобладания поражения амилоидозом тех или иных органов недостаточность которых становится ведущей, различают нефропатический, кардиопатический, нейропатический, гепатопатический, эпинефропатический, смешанный и генерализованный типы амилоидоза.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Форма | Основной мех-м развития | Клинический тип | Морфологический вид в зависимости от отношения амилоида к волокнам соединительной ткани |
| Идиопатический(первичный) | Неизвестен | СистемныйКардиопатическийНейропатическийНефропатическийЭнтеропатическийГепатопатический | Периколлагеновый«»«»Периретикулярный«»«» |
| Наследственный:1. Периодическая болезнь
2. Семейный амилоидоз с лихорадкой, крапивницей и глухотой
3. Семейный амилоидоз с аллергическими проявлениями, лихорадкой из нефропатией
4. Семейный нефропатический амилоидоз типы: 1. Португальский 2. Rukavina et al.
5. Van Allen et al.
6. Maretoja
7. Семейный кардиопатический амилоидоз
 | «»Генетич. Дефект синтеза фибрилл. Белков.«»«»«»«»«»«» | Нефропатический«»«»Кардиопатический | «»«»«»«» |
| Приобретенный (вторичный)1. Амилоидоз, как осложнение хронических инфекций
2. Параамилоидоз
 | Нарушение иммунолог. гомеостазаНеопластич. трансформация клеток | НефротическийЭпинефропатическийГепатопатическийСмешанныйСмешанный | Периретикулярный«»«»Периколлагеновый«» |
| Старческий амилоидоз | Инволютив-ные нарушения обмена белков | КардиопатическийТриада Schwartz | «» |
| Локальный опухолевидный | Неизвестен |  | «» |

***3. Патогенез амилоидоза.***

 В настоящее время конкурируют следующие теории патогенеза амилоидоза: иммунологическая, теория клеточной локальной секреции и мутационная.

 По **иммунологической теории** амилоид рассматривался до некоторого времени, как продукт реакции антиген-антитело. В настоящее время эта теория считается несостоятельной. Доказано, что иммунные комплексы в амилоиде являются лишь гематогенными «добавками». Вместе с тем роль гуморального и клеточного иммунитета можно считать доказанной; с нарушениями в иммунологическом гомеостазе можно связать появление клеток пула амилоидобластов, способных секретировать аномальный фибриллярный белок. Однако, такое объяснение применимо лишь к экспериментальному амилоидозу и вторичному амилоидозу у человека (исключая параамилоидные синдромы). Механизм же развития идиопатического, семейного и старческого амилоидоза иммунными нарушениями объяснить нельзя.

 По **теории клеточного локального синтеза** амилоид рассматривается, как продукт секреции клеток РЭС, а амилоидоз - как «мезенхимальная болезнь». Это хорошо аргументированная теория, так как синтез фибриллярного белка амилоида клетками мезенхимального происхождения получил убедительные доказательства. Она позволяет понять где и как образуются белки и гликопротеиды амилоидного вещества. Однако и эта теория не лишена недостатков. Она, например, не позволяет раскрыть молекулярный механизм синтеза аномального белка клетками РЭС. Будучи приложима лишь к вторичному амилоидозу человека и экспериментальному амилоидозу, она не объясняет механизм развития генетического , первичного и старческого амилоидозов.

 **Мутационная теория амилоидоза** может стать универсальной в объяснении патогенеза всех известных его форм, если представить возможное разнообразие мутагенных факторов. При вторичном амилоидозе мутации связаны с длительной антигенной стимуляцией. При генетическом амилоидозе речь идет о мутациях гена, которая может произойти в любом локусе, чем и определяются различия в составе амилоида у разных людей и животных. При старческом амилоидозе механизмы подобны, так как этот амилоидоз рассматривается ,как фенокопия генетического. Клеточные мутации при параамилоидозе и амилоидозе опухолей обусловлены опухолевыми мутагенами.

***4. Клиническая картина амилоидоза почек.***

 Клинические проявления амилоидоза разнообразны и зависят от локализации амилоидных отложений, степени их распространенности в органах, наличия сопутствующих осложнений. Особенно, развернутой клиническая картина становиться при поражении почек - наиболее частой локализации амилоида.

 Хотя в последние годы в качестве причины смерти при амилоидозе все чаще описывается недостаточность различных жизненно важных органов, особенно сердечная, все же, несомненно, что наиболее обычна при этой болезни смерть от уремии. Вот почему поражение почек при амилоидозе по прежнему представляет преимущественный интерес. Теперь хорошо известна частота поражения почек при амилоидозе - не только вторичном, но и первичном и генетическом.

 Постепенное распространение амилоидных отложений и все большее вовлечение в процесс сосудистой стенки обуславливают развитие ведущих симптомов амилоидоза почек - нарастание и развитие протеинурии с типичным возникновением НС, постепенного снижения кровотока, уменьшения клубочковой фильтрации и появления азотемии, нередко нефрогенной гипертонии. При этом в случаях вторичного амилоидоза могут наблюдаться проявления того заболевания, при котором амилоидоз развился. Тогда клиническая картина приобретает своеобразный характер, на фоне которого признаки нефропатии, особенно начинающейся, могут быть едва заметны.

 Больных амилоидозом беспокоят слабость, отсутствие аппетита, наличие отеков, возникающих на нижних конечностях, а иногда и распространенных - ухудшающих дыхание, пищеварение, мочеотделение.

В ряде случаев могут появиться боли в области поясницы. Развитие ПН, артериальной гипертонии, присоединение осложнений или обострение заболевания, при котором развился амилоидоз делают жалобы больных амилоидозом более многообразными. Олигурия, встречающаяся во время больших отеков, может смениться полиурией, обычной для стадии ХПН, но нередко снижение диуреза вместе с отеком сохраняется и в терминальный период болезни. Иногда возникает диарея. В некоторых случаях жалобы больных определяются амилоидным поражением сердца ( одышка, аритмии), нервной системы (различные нарушения чувствительности), органов пищеварения (макроглоссия, синдром нарушения всасывания), описаны артральгии у больных амилоидозом, например в связи с миеломной болезнью.

 Протеинурия - важнейший и наиболее достоверный симптом амилоидоза почек - развивается при всех его формах, однако является наиболее характерной и выраженной при вторичном амилоидозе, когда она встречается в 64 - 72 % случаев. Протеинурия может быть выявлена в разные сроки - одинаково часто как в первые 3 года, так и после 10 лет существования основного заболевания. Как правило протеинурия сохраняется и при развитии ХПН, включая ее терминальную стадию. Возможно с мочой при амилоидозе выделяется и белок SAA, относительная молекулярная масса которого не превышает 100 000 , особенно при НС. Этим можно объяснить одинаковый (почти нормальный) уровень белка SAA в сыворотке крови больных как вторичным, так и первичным амилоидозом.

 Продолжительная потеря белка почками, а также ряд других факторов ( усиление распада белка в организме, уменьшение поглощения, а иногда и усиление выведения белка через ЖКТ ) приводят к развитию гипопротеинемии с гипоальбуминемией и связанного с ними отечного синдрома. Сочетание массивной протеинурии с выраженными отеками - характерный клинический признак амилоидоза почек. Одновременно с гипопротеинемией, а иногда и опережая ее развивается диспротеинемия. Характер ее может зависеть от особенностей того заболевания, при котором развился амилоидоз, но и сам по себе амилоидоз, как правило, сопровождается заметным, хотя и не являющимся специфическим, изменением отношения белков плазмы. Обычно имеет место увеличение фракции - и -глобулинов сыворотки, причем гипер--глобулинемия в некоторых случаях может служить дифференциально-диагностическим признаком. Можно обнаружить повышение гликопротеинов в - и -фракциях с одновременным снижением гликопротеидов в альбуминах.

 Одновременно с выраженной диспротеинемией , как ее проявление у большинства больных наблюдается повышение СОЭ и измененные осадочные пробы.

 Весьма частым признаком выраженного амилоидоза является гиперлипидемия. Повышение содержания холестерина с нарушением соотношения липопротеидов и увеличением b-липопротеидов, триглицеридов крови может быть весьма значительным, хотя и не столь высокой степени , как при хроническом нефрите нефротического типа, особенно у детей. Гиперхолестеринемия обычно сохраняется у истощенных больных так же как в уремической стадии вместе с высокой протеинурией и отеками. Такое сочетание массивной протеинурии, гипопротеинемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемии и отеков, составляющие классический нефротический синдром, является весьма характерным для амилоидоза почек и хорошо известно клиницистам. НС развивается в среднем у 60 % больных амилоидозом почек.

 НС, обусловленный амилоидозом, может протекать со всеми своими классическими симптомами или без отеков, в сочетании с артериальной гипертонией и признаками поражения печени, селезенки, надпочечников, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы. Наиболее характерно постепенное развитие НС вслед за нередко весьма длительной стадией умеренной протеинурии в отличие от хронического ГН, при котором НС часто возникает уже в начале болезни и в дальнейшем рецидивирует. Правда, у некоторых больных амилоидозом появление этого синдрома, спровоцированное интеркуррентной инфекцией, охлаждением, травмой, лекарственными воздействиями, вакцинацией или обострением основного заболевания может также казаться внезапным. При этом отеки и выраженная протеинурия, если предшествующая стадия амилоидоза не была своевременно выявлена, могут быть ошибочно расценены, как признак острого или обострившегося хронического нефрита Возникновение НС,как и при других нефропатиях несомненно, свидетельствует о тяжести поражения почек. Его течение при амилоиде отличается упорством, рано появляющейся резистентностью отеков к различным мочегонным средствам. Спонтанные ремиссии, хотя и описаны , по встречаются редко. Помимо протеинурии, обнаруживается ряд других изменений мочи, составляющих так называемый мочевой синдром. Правда, они менее значительны и по сравнению с другими нефропатиями, как правило, мало выражены, но все же классическое определение осадка мочи при амилоидозе как "мертвого" правомерно не всегда. Обычно соответственно степени протеинурии обнаруживаются гиалиновые и реже зернистые цилиндры, не обладающие основными свойствами амилоида - метахромазией с кристаллическим фиолетовым, дихроизмом, но дающие резко положительную ШИK-реакцию. Сравнительно часто (по данным Е. М.Тареева, в 11,5% случаев выявляются стойкая микрогематурия, иногда макрогематурия, которая, как всегда, заставляет проводить дополнительное исследование для исключения опухолевого процесса. Лейкоцитурия встречается нередко и без сопутствующего пиелонефрита При амилоидозе можно обнаружить липидурию с наличием двоякопреломляющих кристаллов в осадке мочи. В последнее время появились сообщения о наличии в моче больных амилоидозом амилоидных фибрилл, что, однако, требует дальнейшего уточнения. Поражение канальцевого аппарата почек при амилоидозе изучено недостаточно, однако отложение амилоида в мозговом .слое может привести к полиурии и резистентности к вазопрессину затруднению реабсорбции воды в собирательных трубках, канальцевому ацидозу, не поддающемуся коррекции бикарбонатом.

При амилоидозе нарушение функции почек не всегда отражает степень гистологической загруженности их амилоидом: так, при наличии НС, несомненно свидетельствующего о значительных отложениях амилоида, экскреторная функция почек может быть сохранной. Обычно клинически почечная недостаточность при амилоидозе не отличается от ХПН другой этиологии — медленно развивающаяся азотемия со всеми известными ее симптомами, но нередко в сочетании с большой протеинурией (даже с НС) и отсутствием нефрогенной гипертонии. Быстрое (или внезапное) падение клубочковой фильтрации при амилоидозе может быть связано с тромбозом почечныхвен, чему иногда способствует резкое обезвоживание в результате бесконтрольного применения мочегонных.

Клинические проявления поражения почек при наследственных формах амилоидоза во многом напоминают нефропатию при вторичном амилоидозе, но обычно сочетаются с рядом экстраренальных признаков (симптомы периодической болезни, гипертонический синдром, различные аллергические проявления).

До последнего времени вовлечение в процесс почек при первичном амилоидозе не считалось характерным, так как обычно внимание клиницистов при этом заболевании прежде всего привлекло поражение других органов и систем (сердце, нервная система, желудочно-кишечный тракт). Действительно при первичном амилоидозе, за исключением локального, всегда имеется генерализованный процесс, но нередко с преобладающей патологией того или иного органа, системы, что и побуждало некоторых морфологов и клиницистов к выделению кардиопатического, нейропатического, нефропатического и других вариантов. Так как клиника поражения почек при этом может возникнуть лишь на определенном этапе болезни, диагноз первичного амилоидоза, а следовательно, и возможность амилоидной нефропатии, должны обсуждаться во всех случаях, когда полиморфизм клинической картины, чаще длительное, реже быстрое, но всегда прогрессирующее течение болезни с драматическим финалом не могут быть объяснены наличием какого-либо другого заболевания. Из старых критериев, предложенных Lubarsch, выдержали испытание временем лишь склонность к образованию узловых отложений и отсутствие предшествующего заболевания., способного объяснить имеющиеся патологические проявления.

Частота заболевания среди мужчин и женщин при первичном амилоидозе одинакова. Возраст колеблется от 17 до 60 лет, а длительность болезни – от нескольких месяцев до 23 лет. Сроки начала заболевания трудно установить, так как первые клинические проявления не соответствуют началу отложения амилоида. Например, при биопсии десны амилоид обнаруживался без всяких признаков болезни. Начальные же симптомы заболевания разнообразны. Нередко это длительно существующий моносимптом ( экстрасистолия и прочие нарушения ритма и т.д.) , затем присоединяются другие признаки, не всегда связанные с первоначальными изменениями. Постепенно вовлекаются разные органы – пестрота симптомов нарастает. Общие проявления (утомляемость, слабость, похудание) возникают поздно и уже при развернутой картине болезни. Более чем у четверти больных поражается кожа. Особенно типичны параорбитальные подконъюнктивальные кровоизлияния, петехии, возникающие при малейшем напряжении. В ряде случаев наблюдаются плотные отеки на пальцах рук или более распространенные, в дальнейшем с атрофией мягких тканей, что симулирует склеродермию, а при болезненной отечности , скованности суставов – ревматоидный артрит. Нередко встречаются уплотнения и болезненность мышц, их атрофия, что является результатом поражения как самих мышц так и периферических нервов (полирадикулярный, полинейропатический симптомокомплексы и т. д.). Возможны нарушения и со стороны вегетативной нервной системы, проявляющиеся слабостью сфинктеров, ранней импотенцией и т. д., а также различными психическими отложениями при субарахноидальном отложении амилоида.

 Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается у всех больных. В процесс могут вовлекаться сосуды любого калибра ,как артериальные , так и венозные. Патология сердца характеризуется большим числом неспецифических признаков: одышка, сердцебиение, боли в груди, изменение границ и тонов, аритмии, симптомокомплекс того или иного порока сердца или инфаркта миокарда, перикардита и т. д. ЭКГ-картина также разнообразна и неспецифична. Важно подчеркнуть, что поражение сердца типично для первичного генерализованного амилоидоза (ПГА) и нередко сердечная недостаточность является непосредственной причиной смерти. Во всех случаях когда генез сердечной недостаточности, резистентной к терапии, неясен, следует думать о амилоидозе сердца, особенно у лиц пожилого возраста.

 Поражение легких отмечается у половины больных и проявляется одышкой, кровохарканьем, геморрагическими инфарктами, рецидивирующими пневмониями, легочной недостаточностью, развитием картины фиброзирующего альвеолита и альвеолярно капиллярного блока. Сочетание легочной и сердечной недостаточности утяжеляет картину заболевания и затрудняет оценку легочной патологии, однако прогрессирующая одышка, рецидивирующая пневмония наряду с другими клиническими признаками позволяют заподозрить амилоидоз легких.

 Более чем у половины больных имеются изменения со стороны ЖКТ: болит в животе, запоры, сменяющиеся поносами , метеоризм, рвота, тошнота, атония кишечника и желудка амилоидные язвы с развитием перитонита и т. п. Особенно типична макроглоссия с трещинами и пролежнями, длина языка может достигать при этом 15 см. и более. Увеличение языка может вести к дизартрии, слюнотечению, дисфагии и даже полной невозможности пережевывать и проглатывать пищу. Представляет интерес, что амилоид в языке не встречается при вторичных амилоидозах и генетических его формах.

 Поражение органов РЭС встречается также у половины больных. Выраженное увеличение лимфатических узлов обычно служит основание для подозрения на лимфогранулематоз, саркоидоз, туберкулез, однако стоит учитывать и вероятность амилоидного генеза увеличения последних. Вовлечение в процесс печени и селезенки характеризуется увеличением и уплотнением органов при небольшой болезненности и относительной сохранности функций. Казуистическими случаями являются наличие портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

 Поражение надпочечников можно заподозрить при стойкой гипотонии и адинамии. Гипертония крайне редка возможно потому, что поражение почек в отличие от вторичного амилоидоза встречается реже (около 40%) и менее выражено.

 У 10% больных нефропатия «открывала» болезнь, чаще небольшой протеинурией.

Появле­ние протеинурии при первичном амилоидозе, естественно, не всегда совпадает с началом болезни, при этом Протеинурическая стадия может продолжаться от 2 мес. до 16 лет, когда наступает смерть больных от недостаточности различных орга­нов (в первую очередь сердца) или наблюдается переход в нефротическую стадию, что иногда может произойти остро. Об­щая длительность НС в среднем составляет около 2 лет.

Поражение почек при первичном амилоидозе нередко сопро­вождается наличием в моче белка Бенс-Джонса.

Известно, что протеинурия Бенс-Джонса выявлена у 48% больных первичным амилоидозом. Хотя нередко она была перемежающейся, слабовы­раженной, тест термопреципитации был положителен у всех, кроме 1 боль­ного. Исследования крови и мочи методом электрофореза в агаре, иммуноэлектрофореза с применением антисывороток к легким цепям, выявило мало­заметный М-градиент в -зоне в крови лишь у 3 больных; из них у одного в моче с идентификацией белка Бенс-Джонса типа . В остальных случаях выявить моноклональные иммуноглобулины не удалось; это свидетельствует, что парапротеины не могут влиять на уровень протеинурии.

Почечная недостаточность при первичном амилоидозе реже определяет прогноз, может быть, еще и потому, что тяжесть поражения клубочков менее выражена, чем при вторичном амилоидозе.

Лабораторные показатели при первичном амилоидозе неспецифичны: гипохромная анемия в терминальной стадии бо­лезни, нейтрофильный лейкоцитоз при воспалении или инфек­ции, повышение СОЭ при белковых сдвигах и т. д. Таким об­разом, лабораторные сдвиги нередко обусловлены присоеди­нившимся осложнением. Все иммунные показатели как кле­точного, так и гуморального иммунитета снижены. Особый ин­терес представляет случай с изменением крови по типу моноклональной гаммапатии. Эти признаки позволяют предполагать реактивную гиперплазию иммунокомпетентной системы без тен­денции к агрессивному росту. Нельзя исключить возможности участия иммуноклеточных клонов в патогенезе первичного амилоидоза, что подтверждается более частым, чем при вто­ричном амилоидозе, обнаружением в моче и крови белка Бенс-Джонса и плазматизацией костного мозга.

Таким образом, поражение почек при различных вариантах амилоидоза выражено по-разному, но клиническиеего прояв­ления во многом совпадают (протеинурическая, нефротическая, уремическая стадии болезни).

Среди других проявлений амилоидоза следует отметить на­рушения со стороны сердечно-сосудистой системы, прежде всего в виде изменений артериального давления. Обыч­но гипертонию считают несвойственной амилоидозу в отличие от других поражений почек, но все же она описывается у та­ких больных. По мнению Е. М. Тареева (1958), у больных с распространенным амилоидозом гипертония не является боль­шой редкостью, что, очевидно, вполне совместимо с имеющим­ся представлением о типичности для амилоидоза гипотониче­ского состояния вследствие поражения надпочечников. Артериальная гипер­тония встречается у 12—20% больных амилоидозом, но некоторые исследователи находили артериальную гипертонию у 50% больных. Этот синдром чаще возникает в конечной ста­дии болезни как проявление диффузного поражения почек, но может быть и в начале ее, так же как в сочетании с НС. Сре­ди находившихся под наблюдением 97 больных у 15% артериальная гипертония обнаружена еще до появления ХПН. Патогенез гипертонии при амилоидозе изучен не до конца и, возможно, связан в большей степени с изменениями внутрипочечного кровотока из-за поражения артериол, чем с гипертро­фией ЮГА. Обычно артериальная гипертония стабильна, ча­ще невысокая, хотя может быть и злокачественной; редки, но возможны тяжелые гипертонические кризы.

Длительное существование артериальной гипертонии при­водит к поражению левого сердца с развитием сердечной недо­статочности. При амилоидозе возможны также коллапсы в ре­зультате присоединения, инфекционных и тромботических осложнений или поражения надпочечников. Однако выражен­ная картина ХПН в связи с их амилоидозом обычно не выяв­ляется.

В общем со стороны сердца при вторичном амилоидозе, как правило, хотя и не находят клинических изменений, обяза­тельных при некоторых формах первичного и наследственного амилоидоза, об их возможности следует думать, если на ЭКГ возникают признаки нарушения возбудимости, но особенно ­проводимости, а также различные варианты аритмий.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта возможны в начальной стадии амилоидоза в виде неболь­ших неприятных ощущений из-за вздутия живота, понижения аппетита. Значительно ухудшает состояние больных возникно­вение поноса, приводящего к дальнейшему снижению питания, изменениям в водном и электролитном балансе, хотя иногда присоединение длительной диареи заметно уменьшает отеки.

Диарея возникает нередко при более низких цифрах креатинина, чем при других нефропатиях: этому могут способство­вать «malabsorbtion-синдром», отек слизистой оболочки, дисбактериоз. Показателем поражения капилляров кишечника яв­ляется повышенное выведение альбумина, меченного I131. По нашим данным, поражение желудочно-кишечного тракта за­нимает второе место после поражения почек.

Весьма характерно вовлечение в процесс печени, се­лезенки и лимфатических узлов. Накопление амилоида в этих органах обычно существенно не нарушает их основных функций, если не считать часто обнаруживаемое по­вышение ЩФ крови при амилоидозе печени. Клинически до­статочно часто (в 2/з случаев) обнаруживается равномерное увеличение печени, реже — селезенки. Эти органы обычно плотной консистенции, безболезненны при пальпации. Правда, гепато- и спленомегалия могут быть свя­заны также с особенностями течения тех заболеваний, при ко­торых амилоидоз развился (например, ревматоидный артрит), или с его осложнениями (септический процесс, сосудистый тромбоз, сердечная недостаточность).

Поражение поджелудочной железы клинически проявляется мало, хотя возможно возникновение латентно те­кущего сахарного диабета (иногда у таких больных можно обнаружить преходящую небольшую глюкозурию), так же как изменений активности некоторых панкреатических ферментов (трипсин и др.).

Неврологическая симптоматика, свойственная отдельным формам наследственного и первичного амилоидоза, при вторичном амилоидозе может появиться в терминальной (уремической) стадии болезни.

Среди других изменений, выявляемых при амилоидозе, сле­дует назвать гиперфибриногенемию, возможность гиперкоагуляции, лейкоцитоз крови, анемию (чаще в связи с развитием почечной недостаточности, но иногда и без нее или как про­явление заболевания, при котором развился амилоидоз), костномозговой плазмоцитоз, повышение уровня гексозаминов к снижение кальция крови, развитие синдрома нефрогенного не­сахарного диабета в связи с поражением медуллярного слоя почек. Наконец, рентгенологически иногда обнаруживают уве­личение почек, не всегда сменяющееся по мере развития нефросклероза их уменьшением.

Таким образом, клиническая картина амилоидоза почек богата симптомами, и это связано, с одной стороны, с возмож­ностью многообразных проявлений тех заболеваний, при кото­рых развивается вторичный амилоидоз, с другой — с особен­ностями самого поражения почек, прежде всего с возникнове­нием нефротического, мочевого, гипертонического, азотемического синдромов. Определенное значение имеют и экстраренальные проявления, играющие более важную роль при пер­вичное и наследственных формах амилоидоза, когда пораже­ние почек может быть выражено меньше.

*5. Течение и прогноз*

Обычно первые признаки амилоидоза появляются через не­сколько месяцев, а часто и лет после возникновения заболева­ния, при котором амилоидоз развивается. Если же учесть, что выявление начальных симптомов амилоидоза весьма затрудни­тельно, конкретизировать этот срок очень трудно. Так, некоторые авторы, что средний срок между туберкулезом и последующим диагнозом амилоидоза составлял 21-22 года. D. Black (1967) описывает появление амилоидоза даже через 37 лет после остеомиелита бедра. При особых «стрессорных» условиях (обширные оперативные вмешательства, значительные кровопотери, шоковые состояния присоединение инфекционных осложнений, вакцинации, лекар­ственная непереносимость и т. д.) возможно более быстрое возникновение амилоидоза почек и его бурное, иногда молние­носное прогрессирование.

Особенности течения амилоидоза, его продолжительность и прогноз зависят от многих факторов: это характер заболе­вания, при котором развился амилоидоз, осложнения, связан­ные с основной болезнью или с амилоидозом, характер тера­певтических мероприятий, направленных на лечение основного заболевания или НС (в частности, использование КС и других биологически активных средств).

Безусловно, наличие распространенного лимфогранулемато­за, неоперабельной опухоли или миеломы определяют злокаче­ственность течения и фатальный исход амилоидоза уже через несколько недель после возникновения протеинурии. По нашим данным, при непрерывном рецидивировании хронических на­гноений ранняя стадия и общая продолжительность амилоидоза сокращаются соответственно до 1,5 и 3-10 лет. В тоже время при более благоприятном течении основной болезни на фоне антибактериального и хирургического лечения первые прояв­ления амилоидоза могут возникнуть спустя 10-20 лет; значи­тельно позже развивается почечная недостаточность. Наблюде­ния нашей клиники свидетельствуют и об ускоряющем течение амилоидоза действии КС. Например, среди тех больных ревматоидным артритом, которые по поводу основного заболевания получали преднизолон, протеинурия возникала либо в конце курса лечения, либо вскоре после его окончания и амилоидоз быстро прогрессировал при повторении этого лечения. У 3 из 12 лиц, страдающих периодической болезнью с амилоидозом, вскоре после назначения КС появились признаки почечной не­достаточности.

Обычно выделяют, хотя весьма условно, несколько стадий в развитии амилоидоза почек: латентную (бессимптомную), альбуминурическую, отечную и терминальную, протеинурическую, отечно-гипотоническую и азотемическую. О существовании скрытой (бессимптомной) стадии сообщает Б. М. Ковалив (1970). Вероятно,

существует стадия амилоидоза, когда клинические признаки отсутствуют, но, по мнению Е. М. Тареева (1958), наиболее типична для амилоидоза смена раннего, безотечного периода с умеренной протеинурией отечной стадией, переходящей в кахексический или уремический период. Таким образом, в общих чертах амилоидоз повторяет классическую эволюцию бо­лезни Брайта.

Во всяком случае, одним из первых клинических улавли­ваемых симптомов амилоидоза почек является протеинурия, которая в этот ранний период болезни может эпизодически уменьшаться или усиливаться, особенно при обострении ос­новного заболевания. Но обычно она довольно скоро прини­мает постоянный и достаточно выраженный характер. В протеинурической стадии амилоидоза можно определить периоды селективной (выведение альбуминов и низкомолекулярных глобулинов) и неселективной (выведение крупномолекулярных глобулинов) протеинурии.

Протеинурическая стадия переходит в нефротическую, для которой характерно развитие основных описанных ранее при­знаков НС - примерно у половины больных этот синдром, по нашим данным, появляется в первые 3 года существования про­теинурии, при этом у многих уже в течение первого года,

Наконец, возникает стадия ХПН, которая, как и предыду­щая, может развиться весьма быстро. Этой стадии свойствен­ны все основные черты нарушения концентрационной и азотовыделительной функций почек, снижение относительной плот­ности мочи и клубочковой фильтрации, задержка выведения креатинина и других азотистых шлаков и т. д. В ряде случаев азотемия значительно опережает нарушение концентрационной способности почек и может сочетаться с отечным синдромом. У некоторых больных азотемия появляется в очень ранние сро­ки амилоидоза, что дает основание ряду авторов выделять первичную азотемическую форму болезни. Дальнейшее прогрессирование амилои­доза обусловливает возникновение уремии со всеми свойствен­ными ей симптомами.

Таким образом, классическому течению амилоидоза почек свойственно постепенное усиление протеинурии с развитием НС и ХПН, делающими прогноз заболевания серьезным. Воз­никновение этих проявлений, как и артериальной гипертонии, может быть внезапным, иногда спровоцированным различными добавочными факторами, что в ряде случаев обусловливает волнообразное течение болезни.

## 6. Диагноз

Клиническая картина амилоидоза почек неспецифична. Безусловно, выраженная протеинурия, особенно сочетающаяся с артериальной гипертонией и признаками почечной недоста­точности, свидетельствует о существенном вовлечении в про­цесс почек. Но каждый из этих синдромов или их сочетание могут быть при других нефропатиях. Выявление же амилоидо­за, особенно при наличии НС и даже почечной недостаточно­сти, обусловливает соответствующую терапию. Является важ­ным также распознавание более ранних стадий этого процес­са, когда внимание врача и больного нередко сосредоточено на основном заболевании ревматоидном артрите, периодиче­ской болезни, лимфогранулематозе и др. Только возникновение значительной протеинурии и отечного синдрома заставляет в. этих случаях заподозрить развитие амилоидоза.

Появление и прогрессирование протеинурии, тем более воз­никновение НС или почечной недостаточности при наличии кли­нических или анамнестических признаков заболевания, при котором может развиться амилоидоз, имеет первостепенное значение для диагностики. Но амилоидоз следует исключить и при отсутствии явных указаний на такое заболевание, особен­но когда сущность нефропатии остается неясной или имеются стойкая тяжелая сердечная недостаточность, синдром недоста­точности всасывания, полинейропатия, которые трудно объ­яснить другими причинами. Во всяком случае, при наличии НС у взрослых необходимо думать об амилоидозе сразу же вслед за ГН.

Среди особенностей НС, позволяющих вместе с другими признаками заподозрить амилоидоз, можно отметить выражен­ность диспротеинемии с гипальбуминемией, гипер-- и -глобулинемией, развивающееся иногда на этом фоне повышение -глобулинов, 2-глюкопротеидов, -липопротеидов, появление в моче - и особенно -глюкопротеидов и -липопротеидов. Как уже ука­зывалось, именно при амилоидозе пик 1-глюкопротеидов сы­воротки и мочи достигает максимальных значений.

Случайное выявление ХПН при обычных или даже увели­ченных размерах почек и большой протеинурии подозрительно в отношении наличия амилоидоза.

Вероятность диагноза амилоидоза увеличивается при обна­ружении гепато- и спленомегалии.

Наконец, об амилоидозе, прежде всего первичном, следует Думать также в тех случаях, когда полиморфная клиническая картина не укладывается в известные, в том числе казуистиче­ские, нозологические формы.

Определенную роль в диагностике амилоидоза некоторые авторы все еще отводят результатам пробы с конго красным, предложенной Benhold (1923), хотя большинство исследователей считают значение этой пробы весьма относительным, осо­бенно при интерпретации ее отрицательных результатов и ис­пользовании в начальных стадиях амилоидоза. Так, A. Blum и Е. Sohar (1962) получили отрицательные пробы у 72 из 83 пациентов с гистологически подтвержденным амилоидозом. По данным В. А. Вейсмана и соавт. (1978), проба оказалась отрицательной у 55% больных с диффузным отложением амилоида в почках. Это, очевидно, зависит от многих условий, делающих ограниченными возможности использования и других красок в подобных методиках: от насыщенности органов ( в первую оче­редь печени) амилоидом, количества выделяемой мочи, функ­ционального состояния клеток ретикулоэндотелия и др.

Единственным методом достоверной диагностики амилоидо­за, как это признается большинством исследователей, в настоя­щее время является биопсия органа. Для подтверждения амилоидоза возможна диагно­стическая пункция печени, лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, которая иногда помогает уточнить также ос­новное заболевание (туберкулез, лимфогранулематоз, злокаче­ственная опухоль, миелома). Наиболее надежно амилоидоз может быть об­наружен с помощью пункционной биопсии почек. Достаточно часто амилоид можно диагностировать при биопсии других ор­ганов: в 75% случаев амилоидоза почек является положитель­ной биопсия прямой кишки, в 50% печени, в 20%—десны; описывает­ся обнаружение амилоида в подкожном жире, полученном ас­пирацией передней брюшной стенки. Биопсия прямой кишки с ис­следованием материала в поляризационном микроскопе являет­ся наиболее надежным методом диагностики амилоидоза, включая его ранние стадии, а благодаря технической простоте и безопасности для больного - и в стадии выраженной почеч­ной недостаточности. По наблюдениям из 65 больных амилоидозом почек (у 45 - вторичный, у 11 - наследственный, у 9 - первичный) амилоид был обнаружен при биопсии прямой кишки в 91% случаев, при биопсии ткани десны — в 44%. При анализе результатов одновременно проводившихся обеих био­псий было показано, что диагностическая ценность биопсии прямой кишки была также в 2 раза выше по сравнению с био­псией ткани десны.

При анализе корреляций между стадией амилоидоза и по­ложительными результатами биопсий отмечено, что в протеинурической стадии биопсия десны, как правило, дает отрица­тельный, а биопсия слизистой оболочки прямой кишки—чаще положительный результат. При НС биопсия десны положи­тельна в половине наблюдений, а слизистой оболочки прямой кишки—еще чаще. При ХПН биопсия ткани десны оказалась

положительной более чем в половине наблюдений, а биопсия слизистой оболочки прямой кишки - почти во всех случаях. Следовательно, биопсию слизистой оболочки прямой кишки можно рекомендовать для обнаружения амилоидоза в любой его стадии, биопсия же ткани десны чаще дает более надеж­ные результаты при далеко зашедшем процессе (в частности, в стадии ХПН). На основании этих данных можно также счи­тать, что при подозрении на первичный амилоидоз целесооб­разно прежде всего проводить биопсию ткани десны, а биопсию слизистой оболочки прямой кишки можно рекомендовать при приобретенном амилоидозе и некоторых наследственных его формах, например периодической болезни [Варшавский В. А. и др., 1976].

Таким образом, диагностика амилоидоза основана на тща­тельном изучении анамнеза, в том числе семейного, клиниче­ских проявлений болезни, ряда лабораторных показателей. Она становится наиболее достоверной при использовании пункци­онной биопсии почек и других органов.

***7. Лечение.***

Лечение первичного, вторичного и наследственного амилои­доза становится необходимым прежде всего в тех случаях, когда отложения амилоида носят генерализованный характер и прогрессирование заболевания приводит к тяжелым наруше­ниям функций почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, пе­риферической нервной системы. Если отложения амилоида не являются распространенными, не представляют угрозу для жизни и обусловливают маловыраженные клинические прояв­ления (старческий амилоидоз, кожная и некоторые виды лока­лизованной опухолевой формы), терапевтические вмешательст­ва менее необходимы.

В подавляющем большинстве случаев терапия амилоидо­за лечение возникающей при нем нефропатии, выявляемой обычно в стадии НС. Но если диагноз амилоидоза во многих случаях можно теперь ставить с большей достоверностью благодаря использованию пункционной биопсии органов и других методов исследования, основанных на успехах морфологов и биохимиков, лечение его все еще представляет трудную задачу и часто остается весьма ограниченным.

Соблюдение в период достаточной азотовыделительной функции почек полноценного пищевого режима с ограничени­ем хлорида натрия (поваренная соль) при наличии отеков, парентеральное введение цельной крови или, лучше, эритроцитной массы при анемии, регулирование нарушенного балан­са электролитов, осторожное назначение мочегонных и гипотензивных препаратов, а в период почечной недостаточности использование средств, применяемых при уремии, —таковы методы преимущественно симптоматического лечения больных амилоидозом, мало чем отличающиеся от терапии других нефропатий. Однако ни рациональная диета, ни применение совре­менных активных мочегонных и гипотензивных препаратов различного механизма действия не могут сколько-нибудь су­щественно приостановить прогрессирование амилоидоза с раз­витием почечной недостаточности. Все это заставляет искать новые средства воздействия на развивающийся амилоидоз, в связи с чем представляет интерес успешное использование в ряде случаев «печеночной» терапии, которую с известной ус­ловностью можно назвать патогенетической. Особенно это от­носится к лечению сырой печенью, дли­тельное применение которой приводит в ряде случаев к опре­деленному улучшению состояния. Некоторые авторы наблюдали значительное улучшение (уменьшение протеинурии, размеров печени и селезенки, тенденция к нормали­зации показателей пробы с конго красным) более чем у поло­вины детей, в течение 2-5 лет получавших внутрь высушенный препарат печени. На необходимость длительной «печеночной» терапии при амилоидозе указывает Е. M. Тареев (1958). Опти­мальным следует считать ежедневный прием 80-120 г сырой печени в течение 6-12 мес., учитывая возможность эозинофилии крови.

Имеющиеся в настоящее время данные о патогенезе ами­лоидоза позволяют говорить о некоторых других активных те­рапевтических методах и наметить следующие основные пути патогенетического лечения: 1) устранение факторов, способст­вующих образованию амилоида; 2) торможение его продукции;

3) воздействие на уже выпавший амилоид, приводящие к его резорбции. В этой связи, помимо удаления очага хронической антигенной стимуляции, могут обсуждаться применение средств, препятствующих образованию предшественника амилоида (на­пример, торможение образования легких цепей), удаление об­разующихся предшественников амилоида плазмаферезом, сти­муляция фагоцитоза антисывороткой к амилоиду или его со­ставным частям и т. п.

Следует указать на важное значение активного лечения основного заболевания, при котором развивается амилоидоз. Это относится в основном к вторичному амилоидозу при хро­нических инфекциях и нагноительных процессах. Так, описа­ны случаи исчезновения признаков амилоидного нефроза в ре­зультате активного лечения висцерального сифилиса. Т. Addis (1948) отмечал значительное уменьшение признаков почечного поражения под влиянием лечения висмутом и йодом по пово­ду массивного гуммозного процесса в печени. Е. M. Тареев (1958) сообщает о наблюдении, в котором настойчивая противосифилитическая терапия (бийохинол, новарсенол) в течение 3 лет привела к полному исчезновению выраженного НС (ис­чезли отеки, достигавшие степени анасарки, общий белок сыворотки возрос с 4,8 до 7,3%, нормализовался холестерин крови, полностью исчезла протеинурия, доходившая до 33%). Этого можно достигнуть и при туберкулезе в результате дли­тельного применения туберкулостатических средств. Большую ценность представляет став­шая классической работа А. И. Абрикосова (1935), который наблюдал в «саговой» селезенке мужчины, умершего от пнев­монии, осложнившейся бронхоэктазами и абсцессом легкого, большое количество «гигантских» клеток. Эти многоядерные клетки располагались рядом с амилоидными массами, которые казались «разъединенными».Одновременно обнаружена неодинаковая интенсивность окрашивания амило­идных масс в различных частях органа. А. И. Абрикосов дела­ет вывод, что в данном случае можно думать о рассасывании амилоида. Позже подобные наблюдения были опубликованы Б. И. Логуновым (1936), В. А. Добрыниной (1959), В. В. Се­ровым и соавт. (1974), В. В. Сурой и соавт. (1974), которые во всех деталях подтвердили мнение А. И. Абрикосова.

Значение антибиотиков, химиопрепаратов и хирургических вмешательств как способов влияния на очаги, вызывающие и поддерживающие амилоидоз, не уменьшается и в случаях раз­вития обусловленной им почечной недостаточности. Но не всег­да, к сожалению, ликвидация или достижение стойкой ремис­сии основного заболевания могут задержать прогрессирование амилоидоза.

До настоящего времени еще нельзя считать ясным вопрос о действии КС на течение амилоидоза. Экспериментальные и клинические данные в этом отношении противоречивы. Указа­ния ряда авторов свидетельствуют об ускорении развития амилоидоза, под действием обычно приме­няемых доз АКТГ, кортизона и преднизолона. Это позволяет считать амилоидоз и обусловленный им НС скорее противопо­казаниями к стероидной терапии.

Вопрос о влиянии на течение амилоидоза цитостатических средств и антилимфоцитарной сыворотки еще менее ясен. Имеющиеся данные о заметном изменении при амилоидозе иммунных реакций, особенно клеточного иммуни­тета, заставляют с большой осторожностью относиться к при­менению иммуноактивных средств. Значительное ускорение экспериментального амилоидоза под влиянием имурана (азатиоприн) и особенно антилимфоцитарного глобулина подтверждают это. Правда, особо следует остановиться на возможности использования препаратов, угнетающих функцию некоторых клонов клеток, в частности, синтезирующих легкие цепи иммуноглобулинов, участвующих в формировании амилоидной фибриллы, что. имеет отношение прежде всего к первичному амилоидозу. Так, пока­зано исчезновение под влиянием мелфалана протеинурии Бенс-Джонса, хотя без достоверного влияния на дальнейшее течение первичного амилоидоза. В последние годы появились сообщения о будто бы успешном применении мелфалана при первичном амилоидозе с поражением почек. При этом следует помнить о возможности развития при длительном применении мелфалана лейкемии.

Как уже упоминалось, в противоположность иммунодепрессантам препараты, оказывающие иммуностимулирующее дейст­вие (тимозин, левамизол), в эксперименте как будто задерживают прогрессирование амилоидоза. Однако эти пока единичные, сообщения требуют дальнейшего подтвержде­ния, прежде чем говорить о возможности применения подобных средств при амилоидозе у человека.

К средствам, обладающим выраженным тропизмом к тка­невым клеточным элементам, в том числе к элементам ретикулоэндотелиальной системы, относят препараты 4-аминохиноли-нового ряда (хингамин, резохин, хлорохин, делагил, плаквенил). Спектр действия этих антималярийных средств далека не ограничивается только прямым влиянием на малярийный плазмодий. Суммируя проведенные исследования, можно от­метить тормозящее влияние 4-аминохинолинов на синтез нук­леиновых кислот, активность ряда ферментов (аденозинтрифосфатаза, моноаминоксидаза, холинэстераза), образование кислых мукополисахаридов, стабилизацию лизосомальных мембран. Таким образом, указанные препараты могут воз­действовать на процессы, играющие важную роль, с одной стороны, в синтезе амилоидных фибрилл, с другой - в создании определенной среды: основного вещества, в котором эти фибриллы располагаются.

Обоснованность использования препаратов 4-аминохинолинового ряда при амилоидозе подкреплена результатами изуче­ния их действия при экспериментальном (казеиновом) амилои­дозе у кроликов, когда у животных, по­лучавших делагил, были обнаружены заметная задержка по­явления и меньшая по сравнению с контрольной группой вы­раженность биохимических и морфологических признаков бо­лезни под влиянием длительного насыщения делагилом. Из препаратов 4-аминохинолинового ряда могут быть использова­ны делагил и плаквенил. При обнаружении непереносимости один препарат заменяется другим. Лечение обычно начинается с дозы 0,25-0,5 г в день и проводится длительно — многие ме­сяцы и даже годы, особенно при достижении определенного успеха, хорошей переносимости и отсутствии побочного дейст­вия. Как правило, препараты 4-аминохинолинового ряда пере­носятся вполне удовлетворительно, однако у ряда больных возникают побочные явления, которые обычно в первые неде­ли лечения выражаются в тошноте и рвоте, а в более поздние' сроки — в нарушении зрения с помутнением роговицы. Следу­ет также помнить о возможности лейкопении, кожных измене­ний и обесцвечивания волос, отклонений со стороны централь­ной нервной системы вплоть до психозов. Указанные изменения обратимы при отмене препаратов. Попытка лечения 4-аминохи-нолинами допустима в ранних стадиях амилоидоза; при дале­ко зашедшем процессе (НС и особенно стадия почечной недо­статочности) использование этих препаратов нецелесообразно.

В последнее время получены экспериментальные данные о тормозящем влиянии на развитие амилоидоза препаратов типа колхицина. Несомненно, эти препараты урежают частоту приступов перио­дической болезни у человека. Их влияние на дальнейшее течение амилоидоза требует дальнейшего дополнительного изучения. Появившиеся сообщения о применении колхицина при амилоидозе, связанном с периодической болезнью, являются в этом отношении обнаде­живающими. Использование гемодиализа и трансплантации почек при развитии почечной недостаточности, обусловленной амилоидозом, до последнего времени не нашло распространения. Это связано прежде всего с установившимся взглядом о нецелесо­образности этого лечения при любом системном заболевании из-за возможности смертельного исхода вследствие недостаточ­ности другого органа (например, сердца). Не получен также окончательный ответ на вопрос, появляется ли амилоид в тран­сплантате. Но несмотря на это, предприняты попытки этих ви­дов лечения при амилоидозе. Так, в сообщении N. Jones (1976) говорится о применении регулярного гемодиализа 29 больным с максимальным сроком лечения 63 мес. и трансплантации поч­ки 21 больному (в том числе пяти —почки от живых доноров) с максимальным сроком функционирования пересаженной поч­ки более 3 лет. На основании анализа этих, хотя и немного­численных, наблюдений сделан вывод, что только наличие амилоидоза не должно служить основанием для отказа от ис­пользования регулярного гемодиализа и трансплантации почки.

Таким образом, активное лечение амилоидоза почек все еще остается несовершенным, однако проводимые исследова­ния амилоидогенеза и изучение воздействий на отдельные его звенья могут сделать прогноз при этом заболевании более оп­тимистичным.

***Список литературы:***

* Маколкин В.И., Овчаренко С.И. «Внутренние болезни». М. «Медицина», 1987.
* Тареев Е.М. «Клиническая нефрология», М. «Медицина», 1983.
* Панкратов В.В., Савичкин А.И. «Терапия в нефрологии»