

УДК 616-032:616.61.613.63

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ*Гоженко А.И.*

В последние годы возрастает частота токсических поражений почек. Это обусловлено тем, что ксенобиотическая нагрузка на организм человека постоянно увеличивается, как вследствие загрязнения окружающей среды, химической модификации продуктов питания, так и недостаточно контролируемым ростом арсенала современных лекарственных препаратов [1]. Одним из следствий токсического действия на организм человека различных эндогенных и экзогенных соединений является развитие токсических нефропатий. Клиническая картина этих заболеваний чрезвычайно разнообразна и специфична, что обусловило выделение различных нозологических форм, входящих по X-й МКБ в раздел № 14 «Тубуло-интерстициальные и тубулярные повреждения, вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами» [2].

Доминирование нозологического подхода привело к тому, что описание токсических нефропатий различного генеза в последнем руководстве «Нефрология» (2000) представлено как минимум в 7 главах: «Канальцевые дисфункции», «Тубуло-интерстициальные нефропатии», «Наследственные и врожденные нефропатии», «Лекарственные поражения почек», «Подагрическая почка», «Поражение почек при алкоголизме», «Острая почечная недостаточность» [3].

Такой дифференцированный нозологический подход, безусловно, дает возможность клиницисту проводить как точную диагностику, так и высоко специализированную терапию. Однако внимательный анализ позволяет прийти к заключению о преимущественно этиологической направленности существующих подходов к классификации и лечению токсических поражений почек. Такой же подход заложен и при описании токсических нефропатий в наиболее известном зарубежном руководстве по нефрологии под редакцией Б. Бренера [4].

Между тем, классические каноны патофизиологии базируются на известном положении о том, что развитие болезни, хотя и запускается этиологическими факторами, однако происходит по относительно единым механизмам патогенеза, присущих самому организму. Следствием такого постулата является целесообразность выявления общих механизмов развития токсических нефропатий, что необходимо для успешного проведения патогенетической терапии.

Наиболее общим механизмом в патогенезе заболеваний почек традиционно рассматривалось повреждение клубочков с последующим уменьшением массы функционирующей паренхимы почек, что особенно характерно для одного из наиболее распространенных заболеваний почек – гломерулонефрита [5]. Однако, проведенные нами исследования у крыс на модели экспериментального гломерулонефрита Мазуги, позволили установить, что наряду с уменьшением клубочковой фильтрации одновременно наблюдаются нарушения реабсорбции воды, натрия, осмотически активных веществ и секреция ионов водорода в функционирующих нефронах [6, 7]. Далее было показано, что угнетение транспортных процессов происходит в проксимальном отделе нефрона, что сопровождается одновременным компенсаторным увеличением реабсорбции натрия в дистальных канальцах. Было также установлено, что биохимической основой нарушения реабсорбции и секреции в почечных канальцах является угнетение окислительно-фосфорилирования со снижением активности НАД-зависимых ферментов цикла Кребса вследствие уменьшения содержания в корковом веществе почек пиридиннуклеотидов. Компенсаторная активация транспорта в дистальных канальцах была обеспечена, в основном, за счет активации сукцинатдегидрогеназы [8].

Полученные результаты позволили выдвинуть положение о том, что поврежде-

ние проксимальных канальцев является одним из основных патогенетических механизмов повреждения почек, которое затем получило подтверждение и нашло свое дальнейшее развитие при изучении патогенеза токсических нефропатий.

Исходя из представлений о значении тяжелых металлов в развитии экзозависимой патологии [9], был изучен патогенез токсических нефропатий, возникающих при интоксикации солями ртути, кадмия, платины, талия. Установлено, что в патогенезе всех нефропатий, наряду с наличием специфических для каждого из соединений особенностей, нарушения почечных процессов и функций присутствует постоянный механизм, который является ведущим звеном патогенеза – повреждение проксимальных канальцев с последующим уменьшением транспорта натрия, осмотически активных веществ, фосфатов и воды [8, 10]. Доказательством послужили данные о снижении реабсорбции в проксимальных канальцах и гистохимические исследования, свидетельствующие об угнетении активности сукцинатдегидрогеназы, морфологические и микродиссекционные данные о повреждении этого отдела нефрона, особенно его S₃ сегмента [11, 12]. Было установлено, что повреждение проксимальных канальцев и угнетение в них транспорта, наблюдается уже в первые часы после введения дихлорида ртути с нарастанием тяжести нарушений в течение 3-4 дней, пропорционально количеству введенной сулемы, т.е. токсические ренальные эффекты были дозозависимыми [8]. Постоянным индикатором токсических нефропатий была протеинурия, по видимому, преимущественно канальцевого генеза. При выяснении механизмов повреждения проксимальных канальцев было высказано предположение, что наряду с прямым SH-блокирующим эффектом ртути, которая накапливалась в почках [13], существуют и другие механизмы нарушения. Основанием для такого предположения послужили экспериментальные исследования нефротоксических эффектов нитрита натрия [14], эндотоксина *Salmonella typhimurium* [15], антибиотиков гентамицина и рифампицина [16], противоопухолевого препарата ифосфамида [16, 17]. В этих работах также было установлено, что действие каждо-

го из них сопровождается как снижением скорости клубочковой фильтрации, так и угнетением процессов реабсорбции в проксимальных канальцах.

Для объяснения полученных результатов было высказано предположение, что наряду со специфическим действием на почки каждого из изученных факторов, в их эффектах присутствуют какие-то общие патогенетические механизмы. Действительно, было установлено, что действие большинства из перечисленных факторов, сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое также ответственно за вторичное повреждение проксимальных канальцев. Вторым механизмом повреждения, как было установлено, является перегрузка реабсорбирующимся белком, которая возрастает вследствие повышенной фильтрации белка. Подтверждением послужили опыты с введением бычьего сывороточного и яичного альбумина, которые сопровождались активацией перекисного окисления липидов и протеолиза в корковом веществе почек [19]. Следовательно, в патогенезе повреждений проксимального отдела нефрона при токсических и иных нефротропных воздействиях, прямые токсические эффекты сочетаются с активацией ПОЛ и протеолиза, а последний обусловлен лабилизацией лизосом [11, 12].

Следовательно, обязательным и ведущим механизмом нефротоксического действия тяжелых металлов, других нефротропных соединений, действия эндотоксинов, гипоксии и, наконец, аутоиммунного поражения почек является поражение проксимальных канальцев с угнетением транспорта неорганических и органических веществ, воды. Однако, при анализе этого предположения возникает несоответствие между степенью поражения проксимальных канальцев и выраженностью их последствий: увеличения диуреза, экскреции натрия, калия, протеинурии. Хотя, действительно, их выделение возрастало, однако степень повышения была незначительна, в то время как снижение клубочковой фильтрации было выражено значительно в большей мере.

В связи с этим нами было выдвинуто предположение о том, что уменьшение скорости клубочковой фильтрации мало

зависит от повреждения клубочков, а в большей мере обусловлено уменьшением почечного кровотока, что и было подтверждено при прямых определениях коркового кровотока у кроликов после введения сулемы – снижение кровотока наступало в течение первых десяти минут [20]. При этом нами на всех экспериментальных моделях нефропатии не выявлено значимых морфологических признаков повреждений сосудистой системы почек. Для объяснения данного противоречия было выдвинуто предположение о том, что уменьшение почечного кровотока при нефротоксических воздействиях носит вторичный функциональный характер и является следствием спазма почечных сосудов (приводящей артериолы) в результате активации тубуло-гломерулярной обратной связи. Среди возможных механизмов исследовалась роль ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Действительно, в серии опытов по изучению влияния блокады РААС эналаприлом на функцию почек при сулемовой нефропатии показано увеличение скорости клубочковой фильтрации, что указывает на патогенетическую роль уменьшения почечного кровотока при повреждении проксимального отдела нефрона [8, 22]. Более того, особое значение при сулемовой нефропатии имеет активация внутрипочечной РААС, что показано в опытах с определением в корковом веществе почек ангиотензина II [22]. В последующих исследованиях было установлено, что спазм почечных сосудов с наступающим уменьшением кровотока и скорости клубочковой фильтрации обусловлены не только активацией сосудосуживающих систем, но и уменьшением сосудорасширяющих – в корковом веществе почек возрастали, наряду с ангиотензином II, T_xA_2 , ЛТВ₄, бомбезин и цАМФ₄, уменьшалось содержание ПГЕ₂ и ПГІ₂ [22]. Такой дисбаланс систем сосудистой регуляции предопределял развитие сосудистого спазма. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что при токсических нефропатиях различного генеза первичным объектом повреждения в большинстве случаев является проксимальный отдел нефрона с последующей активацией внутрипочечных гормональных и гуморальных систем, вызывающих спазм сосудов. В последующем нами установлено, что важ-

ным звеном дисбаланса сосудистой регуляции в поврежденной почке является уменьшение образования в них оксида азота – экскреция нитритов уменьшалась при их относительно постоянной концентрации в плазме крови [10, 16, 18, 23]. Последний механизм является основным в снижении клубочковой фильтрации и развитии ретенционной азотемии.

Далее было установлено, что при увеличении степени первичного повреждения проксимальных канальцев развивается ОПН. Несмотря на столь тяжелые клинические последствия активации тубуло-гломерулярной связи, ее предназначение изначально состоит в приспособительной перестройке функции почек, ибо уменьшение клубочковой фильтрации приводит к снижению загрузки нефрона ультрафильтратом до величин, которые соответствуют функциональным возможностям поврежденных почечных канальцев. При этом значительных почечных потерь электролитов и органических веществ не происходит, что, по сути, спасает организм от грубых расстройств водно-солевого обмена. Однако, эта же приспособительная адаптивная реакция лежит в основе развития острой почечной недостаточности. Установлено, что при этом в патогенезе ОПН имеют также значение вторичное ишемическое повреждение почек, активация ПОЛ и внутрисосудистой гемокоагуляции на уровне почек [11, 12, 22]. Следовательно, изначально снижение почечного кровотока и даже развитие ОПН являются «ценой адаптации» поврежденной почки и, что главное, в конечном итоге нарушения клубочковой фильтрации. Последнее положение чрезвычайно важно, ибо предполагает возможность увеличения клубочковой фильтрации при ОПН, развивающейся по ренальному механизму. Серия опытов, проведенная нами с 1980 по 2006 г.г., позволила подтвердить это положение. Нами была выдвинута гипотеза о том, что главной целью уменьшения клубочковой фильтрации при токсических нефропатиях различного генеза является предотвращение почечных потерь натрия с целью поддержания необходимого объема крови и внеклеточной жидкости. Для экспериментальной проверки этого предположения нами проведены сравнительные исследования нефроток-

сичности различных соединений (ртути, кадмия, платины, гентамицина, рифампицина, ифосфамида) в условиях гипонатриевого или гипернатриевого рационов питания [8, 21, 22, 24, 25, 26]. Установлено, что все нефротоксические соединения повреждают проксимальные канальцы и вызывают падение скорости клубочковой фильтрации, вплоть до развития ОПН, при дефиците натрия в рационе питания, т.е. в тех условиях, когда патология канальцев может привести к увеличению экскреции натрия и уменьшению внеклеточной жидкости (гипогидратации). В этих условиях снижение фильтрации является основным и единственным механизмом приспособления. При избытке натрия в рационе питания (питье животными 0,9% раствора хлорида натрия) при тех же нефротоксических воздействиях, повреждение проксимальных канальцев сопровождалось протеинурией, фосфатурией, гликозурией, полиурией с высоким уровнем экскреции натрия. Однако, в связи с тем, что последняя полностью компенсируется увеличенным потреблением натрия, гипогидратации не происходило и снижения фильтрации не возникает. В последующих исследованиях было установлено, что близкий по эффекту результат может быть получен у животных с токсической нефропатией с помощью острых солевых нагрузок – введение крысам 3% раствора натрия хлорида в объеме 5% от массы тела приводит к практической нормализации клубочковой фильтрации при сулемовой, кадмиевой, гентамициновой, рифампициновой, ифосфамидной нефропатиях. Такой положительный терапевтический эффект хронической и острой гипернатриевых нагрузок происходил за счет угнетения РААС (по данным уменьшения концентрации АII в плазме крови и корковом веществе почек) и активации систем вазодилатации: в плазме крови и корковом веществе почек возрастала концентрация ПГЕ₂ и ПГI₂, в результате чего в корковом веществе изменилась выраженность сосудистого спазма. Исходя из полученных данных о приоритетном значении в патогенезе токсических нефропатий повреждения проксимальных канальцев нами были апробированы различные способы нефропротекции. Для нормализации метаболизма в почках при токсических нефропатиях использованы: субстраты цикла Креб-

са (соли янтарной кислоты), стабилизаторы митохондриальной мембраны (предуктал), регуляторы обмена коферментов (никотиновая кислота), антиоксиданты (ионол, токоферол). На состояние почечной гемодинамики влияли путем назначения гиперосмолярного раствора сорбилакта, блокаторов РААС эналаприла и каптоприла, субстрата для образования эндогенного оксида азота L-аргинина [8, 11, 12, 27]. Показано, что наибольший ренопротекторный эффект с уменьшением как метаболических, функциональных, так и морфологических нарушений оказывает комбинированное применение средств метаболической терапии и тех, которые способствуют увеличению почечного кровотока [27]. Из всех изученных метаболитов наиболее эффективными были соли янтарной кислоты [8, 11, 12, 27]. Результаты проведенных исследований указывают на то, что при терапии токсических нефропатий применение лекарственных средств, базирующееся на общих подходах, коррекции метаболизма и функционального состояния канальцев, также должно обязательно учитываться особенности каждой из нефропатий: механизм повреждения, степень активности ПОЛ, состояние волюмо- и осморегуляции. Следует отметить, что уже в остром периоде токсических нефропатий часть нефронов погибает, однако одновременно индуцируются процессы диффузного фиброза, чему способствует активация РААС и угнетение фибринолиза [11, 12], последние обуславливают тубуло-интерстициальную дезинтеграцию в почках, приводящую к дальнейшему прогрессированию гибели нефронов. При этом гиперфильтрация в функционирующих нефронах, способствуя компенсации функций почек, в то же время, является основным механизмом последующей хронизации при токсических нефропатиях с исходом в хроническую почечную недостаточность. Следует отметить наличие достаточно длительного периода бессимптомного течения нефропатий, обусловленного компенсаторными возможностями почек, которые базируются на включении почечного резерва, возможности которого достаточно велики (не менее 50%), и вследствие чего прогрессирующая гибель нефронов, по механизму гиперфильтрации, протекает бессимптомно. Однако, темпы прогрессирования токсич-

ческих нефропатий определяются степенью гиперфилтрации, которая зависит от степени уменьшения количества функционирующих нефронов в остром периоде болезни, содержания соли и белка в рационе питания и вторичных дополнительных повреждений нефронов.

На основании вышесказанного нами предлагается рабочая патогенетическая классификация токсических нефропатий, использование которой может быть полезным при диагностике и лечении токсических нефропатий.

Патогенетическая классификация токсических нефропатий

I. По этиологии

1. Токсические нефропатии при эндогенных интоксикациях
 - а) Оксалатная нефропатия
 - б) Цистиновая нефропатия
 - в) Уратная нефропатия
2. Токсические нефропатии при экзогенных интоксикациях
 - а) Лекарственные нефропатии
 - б) Нефропатии, индуцированные тяжелыми металлами
 - в) Алкогольные нефропатии

II. По механизму повреждения почек

1. Гломерулопатии
2. Тубулопатии с преимущественным поражением проксимального отдела нефрона.
3. Тубуло-интерстициальные нефропатии
4. Комбинированные поражения нефрона

III. По клиническому течению

1. Острые нефропатии (до развития ОПН)
2. Острая почечная недостаточность
3. Хронические нефропатии с исходом в ХПН

Следует подчеркнуть, что предложенная классификация является открытой для последующего дополнения, уточнения, коррекции на основе клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований. Ее применение открывает новые возможности для систематического изучения токсических нефропатий, более четкого сопоставления получаемой информации, повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis, and Therapeutic Management / Ed. P.H. Bach, N.J. Gregg, M.F. Wilks, L. Delacruz. – N.-Y., Basel, Hong Kong: Marsel Dekker, Inc. – 1991. – 586 p.
2. Международная статистическая классификация болезней МКБ-10. – К., 1998. – 307 с.
3. Нефрология / Под ред. чл.-кор. РАМН И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 585с.
4. Cronin R.E., Henrich W.L. Toxic Nephropathies. – In: Brenner and Rector's, The Kidney, 2000. – Vol..2. – P. 1563-1597.
5. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. – Москва, 1977. – 273с.
6. Гоженко А.И. Некоторые особенности деятельности и энергетического обмена почек в динамике экспериментального нефрита: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Черновцы, 1976. – 17 с.
7. Пахмурный Б.А., Гоженко А.И. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите // Патол. физиол. и эксперим. терапия.-1984. - №4. - С. 57-60.
8. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных процессов и функций: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Киев, 1987. – 38 с.
9. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 111-175.
10. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.І. Вплив хлориду кадмію на стан осморегульовальної функції нирок білих щурів за умов водного та водно-сольового навантаження // Одеський медичний журнал. - 2002. - № 6. - С. 16-19.
11. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Одеса, 2000. – 36 с.
12. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. - Чернівці-Одеса, 2002. – 222 с.

13. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтева Е.Г. Роль металлотioneинов в реализации токсического действия кадмия и ртути // Тези доповідей II з'їзду Токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р. – К., 2004. - С. 40-41.
14. Федорук А.С. Функция почек при гемической гипоксии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Львов, 1991. – 18 с.
15. Кришталь М.В. Нейро-гуморальна регуляція компенсаторних реакцій нирок при метаболічному ацидозі: Автореф. дис. д-ра мед. Наук.-К., 1994.- 43 с.
16. Гоженко А.І. Вплив гентаміцину на функціональний стан нирок білих щурів // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 11-14 (співавт. Владимирова М.П., Доломатов С.І., Кузьменко І.А.)
17. Гоженко А.И., Владимирова М.П., Топор Е.А. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина // Нефрология, 2005. – Т. 9. - № 4. – С. 75-79.
18. Гоженко А.И. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс // Нефрология, 2005. – Т. 9. - № 2. – С. 101-103.
19. Роговой Ю.Е. Механизмы повреждения проксимального отдела нефрона при остром экспериментальном нефрите Мазуги: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Львов, 1989. – 18 с.
20. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротической форме острой почечной недостаточности // Кровообращение. - 1986. - Т. 19. - № 13. – С. 57-58.
21. Кухарчук А.Л. Особенности реактивности почек в норме и при повреждении в зависимости от состояния обмена натрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Каунас, 1984. - 18 с.
22. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Одесса, 1996.-34 с.
23. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Тернопіль, 2006.- 20 с.
24. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути // Нефрология, 2002. - Т. 6. - № 3.- С. 72-74.
25. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтев Д.М. Функция почек при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок // Нефрология, 2002. - Т. 6. - № 3. - С. 75-78.
26. Гоженко А.И. Карчаускас С.И., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтев Д.М. Функция почек крыс в условиях водной и солевой нагрузки при воздействии дихлора кадмия // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 8. - С. 45 – 48.
27. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність.- Одеса, 2004.- 488с.

PATHOGENESIS OF TOXIC NEPHROPATHIES

Gozhenko A.I.

Investigation of different etiology experimental toxic nephropathies mechanisms of development allowed to determine the more sensitive to damage part of nephron is its proximal part. Protective and damaging role of renal circulation decrease and lessening of glomerular filtration velocity is displayed as well as their dependence on a body sodium balance. The mechanisms of acute and chronic renal insufficiency at toxic damages of kidneys have been shown. Pathogenic classification of toxic nephropathies has been substantiated.

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ

Гоженко А.І.

Загальним механізмом в патогенезі захворювань нирок традиційно вважається пошкодження клубочків з подальшим зменшенням маси функціонуючої паренхіми нирок. В той же час обов'язковим і провідним механізмом нефротоксичної дії важких металів, інших нефротропних сполук, дії ендотоксинів, гіпоксії і, нарешті, аутоімунного ураження нирок є ураження прокси-

мальних каналців з пригнобленням транспорту неорганічних і органічних речовин, води. Виказано припущення, що разом із специфічною дією на нирки кожного з вивчених чинників, в їх ефектах присутні загальні патогенетичні механізми. Дія більшості з перерахованих чинників, супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке також відповідало не за вторинне пошкодження проксимальних каналців. Другим механізмом пошкодження є перевантаження білком, що ре-

абсорбується, яке зростає внаслідок підвищеної фільтрації білка. Отже, в патогенезі пошкоджень проксимального відділу нефрона при токсичних і інших нефротропних діях, прямі токсичні ефекти поєднуються з активацією ПОЛ і протеоліза, а останній обумовлений лабілізацією лізосом.

Пропонується робоча патогенетична класифікація токсичних нефропатій, використання якої може бути корисним при діагностиці і лікуванні токсичних нефропатій.

УДК 616.61-005.1:616-092:616.61.612.017.4

РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

Шафран Л.М.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, Украина

Актуальность темы. Токсические нефропатии привлекают к себе все большее внимание научных работников и практических врачей разных специальностей. Это обусловлено быстрым ростом числа обладающих нефротоксичностью промышленных ядов, ксенобиотиков, лекарственных, рентгено- и радиоконтрастных, противоопухолевых препаратов, с одной стороны, и расширением представлений об их мишенях в системе почек и мочевыводящих путей, с другой [1-3]. Перечень первичных и вторичных нефротоксикантов в настоящее время превышает 300 наименований [4]. С ними контактирует более 10 млн. человек ежегодно, среди которых частота только такого грозного осложнения, как острая почечная недостаточность (ОПН), составляет до 20% [5]. Поэтому ранняя диагностика нефротоксикозов, выяснение и уточнение молекулярных, клеточных механизмов развития, установление соотношений типа «структура – активность», позволят решить не только важные и актуальные в научно-теоретическом плане аспекты проблемы, но и существенно повысить эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Нефротоксиканты поражают проксимальные, дистальные каналцы, мозговое вещество нефрона, приводят к развитию оксидативного стресса, изменениям энергетического обмена, минерального и электролитного баланса за счет прямого воз-

действия на проницаемость мембран, развития клеточного ацидоза, дисфункций клеточных органелл, а также дизрегуляторных нарушений, в первую очередь, в ренин-альдостерон-ангиотензиновой системе [6-8]. При этом необходимо подчеркнуть, что при столь значительном разнообразии включаемых в патогенез биохимических и физиологических механизмов, морфологические изменения довольно стереотипны и характеризуются в основном как некроз проксимальных каналцев, который является наиболее часто фиксируемым маркером токсических нефропатий [9, 10]. Не случайно, Б. Брэннер [1] и другие цитированные выше авторы неоднократно подчеркивали, что диагностика этого вида почечной патологии является достаточно трудной задачей.

Традиционно в центре внимания нефрологов находятся клинически выраженные формы почечной патологии, симптоматика которых, как правило, укладывается в общепринятые категории, такие как «гломерулонефрит», «нефротический», «тубуло-интерстициальный» синдромы, «острая почечная недостаточность», «некроз проксимальных каналцев» и т.п. [1, 2, 7, 11]. Не оспаривая правомерности и целесообразности такого подхода для клинической практики, следует напомнить о необходимости более широкого использования новых возможностей лабораторной диагностики, отхода от общепринятых штампов