

© Коллектив авторов, 2007

Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова, Е.Ю. Пантелеева, А.Н. Трунов

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Государственный медицинский университет, Государственная областная больница, г. Новосибирск, РФ

В статье представлены данные о содержании ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8 и интерферона  $\gamma$  в моче у больных с обструктивной уропатией, осложнившейся пиелонефритом. Исследования выполнены в динамике – через 1, 3, 5 и 8 лет после устранения стеноза лоханочно-мочеточникового соустья оперативным путем. Коррекция у большинства больных считалась эффективной, поскольку по данным рентгенологических и ультразвуковых исследований указанная обструкция была ликвидирована, а обострения пиелонефрита отсутствовали. Однако при длительном наблюдении обнаружено диагностически значимое повышение уровня ИЛ, особенно ИЛ8 и ИЛ4 в исследуемых образцах мочи. Указанные факты свидетельствуют о наличии скрытого воспалительного процесса в оперированной почке, что определяет формирование нефросклероза вплоть до развития хронической почечной недостаточности у части пациентов.

Article presents data of IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL8 and interferon  $\gamma$  urinary excretion in patients with obstructive uropathies complicated by urinary tract infection. Examination was performed in dynamic – 1, 3, 5 and 8 years after surgical correction of pyeloureteral stenosis. Correction was effective in majority of cases, because X-ray and US examination showed absence of obstruction and there were no relapses of pyelonephritis. But long-term follow up showed significantly increased urinary excretion of all interleukines, especially IL8 and IL4. These data showed on presence of latent inflammatory process in operated kidney, which determined renal scarring to the point of renal failure development in some cases.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в комплексной терапии хронического обструктивного пиелонефрита (ХОП), у 16–40% больных заболевание продолжает прогрессировать, сопровождаясь не только частыми обострениями, но и формированием нефросклероза и, как следствие его, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности (ХПН), причем даже при своевременно проведенном оперативном вмешательстве [1–3]. В последние годы показано, что при ХОП одно из первых мест в ранговом распределении основных причин развития необратимого ремоделирования тубулоинтерстициальной ткани почки занимает способность самих поврежденных и пролиферирующих клеток ее интерстиция и канальцев синтезировать значительные количества факторов роста и разнообразные интерлейкины (ИЛ). Не менее важную роль играют генетически детерминированная предрасположенность определенной части детей к нефросклерозу и активирующее влияние ангиотензина II на экспрессию генов, кодирующих синтез коллагена, и непосредственно на процессы нефросклероза [4–7].

Цель исследования – изучить на базе определения экскреции с мочой ряда цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ )), особенности течения ХОП у детей после оперативной коррекции стриктуры лоханочно-мочеточникового соустья.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 146 детей (92 девочки, 54 мальчиков), оперированных по поводу врожденной стриктуры лоханочно-мочеточникового соустья (ЛМС), в рамках которой развился и рецидивировал пиелонефрит. Распределение больных по возрасту было следующим: 1–3 года – 10, 3–6 лет – 24, 6–10 лет – 34, 10–14 лет – 78, средний возраст  $9,3 \pm 0,9$  лет. У 4 (2,7%) из них гидронефроз выявился в период внутриутробного развития, у 12 (8,3%) детей его распознали в возрасте до 1 года, у 48 (32,8%) – от 1 года до 6 лет, у 62 (42,5%) – с 7 до 10 лет, у 20 (13,7%) – с 10 до 13 лет. Таким образом, более чем в половине всех случаев данная врожденная аномалия была диагностирована поздно – лишь в школьном возрасте.

Поводом для госпитализации 33% (n=48) больных преимущественно старшего возраста служили упорно рецидивирующие боли в животе, не связанные с приемом пищи и дефекацией. У 20,5% (n=30) детей первых лет жизни на первый план среди клинических симптомов выступала интоксикация (лихорадка, отказ от еды, бледность). У 10 пациентов (6,8%) в возрасте 7 лет и старше регистрировались энурез и у 4 (2,7%) – артериальная гипертензия как основные признаки ХОП. У остальных 54 (36,9%) детей ХОП впервые был распознан на амбулаторном этапе – во время планового диспансерного обследования декретированных групп. При этом у 40 (27,3%) из них имели место бессимптомная лейкоцитурия, у 14 (9,6%) – гидронефро-

тическая трансформация по данным скрининговых УЗИ органов брюшной полости.

В условиях стационара урологическое обследование начинали с проведения УЗИ. Особое внимание обращали на размеры почек, состояние чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), толщину паренхимы, степень подвижности почек. При выявлении гидронефротической трансформации тщательно визуализировались ЛМС, верхняя и нижняя треть мочеточника. Для уточнения уровня обструкции (лоханочно-мочеточниковое либо пузырно-мочеточниковое соустье) дополнительно выполняли внутривенную экскреторную урографию (независимо от возраста ребенка) с отсроченными урограммами (на 60-й мин и 120-й мин). В ходе обследования обструкцию ЛМС слева выявили у 70 детей, справа – у 46, с обеих сторон – у 30. Снижение функции почки на стороне поражения отмечено у 16 (11%) больных, что подтверждено данными ренографии.

Показанием к операции служила гидронефротическая трансформация II–III степени, сопровождающаяся гипотрофией функционирующей паренхимы. Операция выполнена по методике Андерсена – Хайнса в модификации Кучера (резекция ЛМС с наложением пиелоуретерального анастомоза).

При интраоперационной ревизии лоханочно-мочеточникового сегмента были выявлены следующие причины гидронефроза: стеноз ЛМС – 92 (63%) случая, аберрантные сосуды – 26 (17,8%), высокое отхождение мочеточника – 20 (13,7%), стеноз мочеточника в верхней трети – 8 (5,4%). Установлено, что атрофия паренхимы гидронефротической почки связана не только с причиной, вызвавшей обструкцию, но и зависит от глубины морфологических изменений в стенке ЛМС. В послеоперационный период проводили адекватную по длительности и интенсивности терапию антибиотиками и уросептиками.

У всех больных определяли содержание в моче провоспалительных цитокинов – ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8 и INF $\gamma$ , а также противовоспалительного ИЛ4 с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы производства ООО «Протеиновый комплекс», С-Петербург). В соответствии с инструкцией производителей утреннюю порцию мочи собирали в условиях общего режима и в количестве 15 мл направляли на исследование (допускалось также замораживание и хранение мочи при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 2–3 нед до выполнения анализа). Контрольную группу составили 100 детей аналогичного возраста и пола, не имевших в анамнезе и на момент обследования патологии мочевой системы. Статистическую значимость полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, критерием достоверности считали  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Одним из важных критериев эффективности хирургического лечения гидронефроза является восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового анастомоза. В наших исследованиях об успешности проведенного мероприятия свиде-

тельствовали следующие факты и их комбинации: прекращение рецидивов пиелонефрита, отсутствие признаков лоханочно-мочеточникового ретенноза, уменьшение степени выраженности гидронефроза по данным УЗИ и экскреторной урографии. Общая продолжительность наблюдения больных составляет от 2 до 8 лет.

По результатам проведенной хирургической коррекции, которые оценивались ретроспективно (1 раз в год), были выделены 2 группы пациентов. В 1-ю вошли 116 (79,5%) детей, у которых уродинамика полностью восстановилась. Причем в ближайшие 2 года после операции были отмечены следующие позитивные сдвиги: стойкая нормализация анализов мочи, уменьшение степени гидронефроза, рост почечной паренхимы и улучшение либо нормализация функции пораженной почки. У больных с односторонним гидронефрозом наблюдалось также обратное развитие викарной гипертрофии контралатеральной почки, что свидетельствовало об улучшении морфофункционального состояния оперированного органа.

Рост паренхимы почки после устранения обструкции начинался через 1–2 года ( $1,6 \pm 0,4$  года) и в первую очередь у детей, оперированных в возрасте до 6 лет. Однако по результатам экскреторной урографии выраженность деформации полостной системы по сравнению с исходной картиной хотя и уменьшилась, но не ликвидировалась полностью. Так, если до операции у 96 детей гидронефроз достигал III степени, у 20 – II степени, то после проведенной коррекции указанные показатели уменьшилась с III до II степени у 52 из 116 (44,8 %) пациентов, с III до I степени – у 41 (35,4%) и со II до I степени – у 23 (19,8%).

В соответствии с поставленной целью у данной группы больных было изучено количественное содержание про- и противовоспалительных цитокинов в моче.

Из данных табл. 1 видно, что, несмотря на нахождение больных в периоде ремиссии, у всех обследованных обнаруживается более или менее значимое повышение содержания большинства изучаемых показателей. Особенно характерны эти сдвиги для провоспалительного ИЛ8 и противовоспалительного ИЛ4. Причем повышенная их экскреция с мочой наблюдается не только в первый год после выполнения операции, но и во все последующие сроки исследования.

При выполнении частотного анализа (табл. 2) удалось установить, что в исследуемых порциях мочи в избытке обычно тестируются ИЛ8 и ИЛ4. Это согласуется с информацией, представленной в табл. 1, и позволяет говорить о наличии в оперированной почке скрытого воспаления, не выявляемого с помощью традиционно используемых методов лабораторной диагностики.

В ходе наблюдения было также показано, что у 30 из 106 (28,3%) детей, возраст которых к мо-

Таблица 1

## Содержание цитокинов в моче у больных 1-й группы

Цитокины, пг/мл	Сроки после операции, годы				Норма (n=100)
	1	3	5	8	
ИЛ1 $\beta$	12,1 $\pm$ 1,3	10,2 $\pm$ 1,5	11,2 $\pm$ 0,7	10,9 $\pm$ 1,1	11,0 $\pm$ 2,5
ИЛ6	6,6 $\pm$ 0,5*	5,0 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,1
ИЛ8	12,9 $\pm$ 2,7*	16,5 $\pm$ 2,5*	10,7 $\pm$ 2,1*	7,8 $\pm$ 1,1*	4,9 $\pm$ 0,1
ИЛ4	21,8 $\pm$ 2,4*	20,5 $\pm$ 1,7*	20,1 $\pm$ 3,0*	20,2 $\pm$ 4,1*	10,1 $\pm$ 2,1
INF $\gamma$	9,4 $\pm$ 1,9*	7,9 $\pm$ 1,1*	6,1 $\pm$ 1,3	6,2 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,1

\* достоверность различия показателей по сравнению с нормой.

Таблица 2

## Частота положительных результатов определения цитокинов в моче у больных 1-й группы

Показатели	Частота, %			
	Сроки после операции, годы			
	1	3	5	8
ИЛ1 $\beta$	15,0	10,2	0	0
ИЛ6	22,4	22,4	11,2	11,2
ИЛ8	44,5	71,4	60,3	50,0
ИЛ4	100,0	66,7	60,3	47,6
INF $\gamma$	33,3	20,0	15,0	15,0

менту операции достиг 11–14 лет, через 3 года и более после начала исследования удельный вес мочи в пробе Зимницкого и/или ее осмолярность стали снижаться, хотя клинически значимые обострения пиелонефрита по-прежнему отсутствовали. При определении в динамике цитокинового профиля мочи одновременно выявился другой не менее важный лабораторный сдвиг – постепенное снижение концентрации ИЛ8 и особенно ИЛ4 по сравнению с предшествующими исследованиями.

У этих же больных по данным серийных УЗИ, урографии и/или ангиографии обнаружались рубцовые изменения почечной паренхимы с зонами истончения почечной паренхимы, а также дилатация ЧЛС. Более того, у 4 из 106 (3,8%) пациентов в настоящее время имеются признаки начальной стадии развития ХПН, которые обнаружались спустя 5 (n=1), 7 (n=1) и 8 (n=2) лет после выполнения операции. У всех этих больных, помимо стеноза ЛМС, была выявлена та или иная врожденная патология почек, что свидетельствует о наличии генетически детерминированной предрасположенности к развитию склеротических изменений в оперированной почке. Обращает внимание тот факт, что количественное содержание в моче как провоспалительных ИЛ, особенно ИЛ8, так и противовоспалительного ИЛ4 по сравнению с исходным уровнем стало снижаться. Схожую отрицательную динамику концентрации ИЛ в су-

точной моче у детей с рефлюкс-нефропатией, сопровождающейся выраженными рентгенологическими признаками нефросклероза, наблюдали другие исследователи, связавшие данный факт с преобладанием в пораженной почке склеротических процессов над активным воспалением [8–10].

2-ю группу обследованных составили 30 (20,5%) детей с гидронефрозом III степени, у которых уродинамика после операции полностью не восстановилась, что подтверждено данными УЗИ и экскреторной урографии. Вместе с тем пиелонефрит у них рецидивировал реже, чем до операции – в среднем в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), а лечение его обострений было успешным у всех больных. В дополнение следует подчеркнуть, что к моменту осуществления хирургической коррекции возраст 10 пациентов достиг 12–14 лет, поскольку врожденная аномалия мочевой системы была распознана поздно.

У 6 (20%) больных 2-й группы в возрасте 10–13 лет в среднем через 2,1 $\pm$ 0,1 года после операции развились осложнения. У 4 из них они ассоциировались со стенозом вновь созданного пиелуретрального соустья, у 2 – с уролитиазом, развившимся на лигатурах в области анастомоза. Расстройства уродинамики возникли во всех 6 случаях, что клинически проявилось активацией ХОП (ассоциирующегося у 2 детей с *E. coli*, у одного – с *Proteus spp.*, у 2 – с *P. aeruginosa*), торпидного к

Таблица 3

## Содержание цитокинов в моче у больных 2-й группы

Цитокины, пг/мл	Сроки после операции, годы				Норма (n=100)
	1	3	5	8	
ИЛ1β	33,7±2,3 <sup>1,2</sup>	16,2±2,5	10,2±1,7	9,9±0,7	11,0±2,5
ИЛ6	5,7±0,1 <sup>1</sup>	5,8±0,2 <sup>1</sup>	5,2±0,1	5,0±0,1	5,1±0,1
ИЛ8	18,8±1,7 <sup>1</sup>	20,5±2,5 <sup>1</sup>	16,7±2,5 <sup>1</sup>	11,3±0,9 <sup>1,2</sup>	4,9±0,1
ИЛ4	22,5±1,5 <sup>1</sup>	27,5±2,7 <sup>1,2</sup>	20,9±1,9 <sup>1</sup>	17,2±0,3 <sup>1</sup>	10,1±2,1
INFγ	8,3±0,9 <sup>1</sup>	7,5 ±0,2 <sup>1</sup>	6,6±0,7	5,0±0,1	4,9±0,1

\* p<0,05: <sup>1</sup> при сравнении показателей с нормой, <sup>2</sup> при сравнении показателей с больными 1-й группы.

большинству используемых антимикробных препаратов.

Наличие обструктивной уропатии подтверждено в динамике при выполнении УЗИ и экскреторной урографии. При повторном оперативном вмешательстве у 4 детей выявленные осложнения удалось ликвидировать, улучшив пассаж мочи по мочеточнику. Однако в 2 наиболее тяжелых случаях проведено оперативное вмешательство – нефрэктомия.

Результаты тестирования цитокинов в моче у больных 2-й группы представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, экскреция их с мочой явно повышена, причем как в первый, так и последующие годы после проведенной операции. Причем в первый год наблюдения имеет место заметный прирост содержания в моче ИЛ1β, а спустя 8 лет – ИЛ8, что отличает их от больных 1-й группы. При этом отчетливо заметна описанная у больных 1-й группы тенденция к снижению в динамике всех изучаемых показателей, в том числе уровня противовоспалительного ИЛ4.

Несмотря на этот позитивный сдвиг, в настоящее время у 6 из 30 (20%) больных при выполнении плановых УЗИ и внутривенной урографии обнаруживаются признаки истончения паренхимы с ограничением кровотока в оперированной почке, что говорит о наличии нефросклероза, а также снижение концентрационной функции почек. У 4 (13,3%) детей констатирована начальная стадия развития ХПН. У всех 6 детей указанные сдвиги выявились через 3–8 лет после операции, в том числе ХПН – через 6–8 лет.

Таким образом, при суммировании результатов обследования, полученных у всех обследованных, свидетельства формирования нефросклероза получены в 30,1% случаев (у 44 из 146 больных), в том числе в 24,7% (n=36) без нарушения азотовыделительной функции почек и в 5,5% (n=8) – в начальной стадии развития ХПН.

### Заключение

Комплексная оценка отдаленных результатов 146 коррекций гидронефроза II–III степени оперативным путем свидетельствует о достаточно высо-

кой эффективности широко используемой в клинике методики Хайнса–Андерсена–Кучера. Однако имеющееся клиническое благополучие у ряда пациентов оказалось мнимым, поскольку у 44 (30,1%) из них через 2 года и более в оперированной почке по данным УЗИ, экскреторной урографии и ангиографии стали обнаруживаться необратимые изменения. При этом у 36 (24,7%) детей стали регистрироваться парциальные нарушения в виде устойчивого снижения концентрационной функции почек, а также ацидо- и аммиогенеза, у 8 (5,5%) констатирована начальная стадия ХПН. У всех этих больных из-за поздней диагностики ЛМС соответствующая хирургическая коррекция была проведена поздно (в возрасте старше 10 лет). Между тем хорошо известно, что длительная ретенция мочи вызывает вторичные изменения гладкомышечных волокон лоханки и мочеточника, вследствие чего ЧЛС сокращается медленнее, что способствует стазу мочи и рецидивированию инфекции. Во-вторых, длительно существующий гидронефроз закономерно приводит к необратимым нарушениям почечных функций с низкой вероятностью их восстановления после ликвидации анатомического дефекта ЛМС.

Несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений пиелонефрита, у большинства детей также тестируется устойчивое повышение в исследуемых порциях мочи уровня провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ8, а также противовоспалительного ИЛ4. С одной стороны, указанные сдвиги позволяют делать заключение о существовании у определенной части больных постоянной антигенной стимуляции организма, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений ХОП [11]. В то же время имеющаяся активация иммунной системы не приводит к полной санации вовлеченной в хронический воспалительный процесс почки, что может быть связано с низкоиммуногенными свойствами этиологического фактора и его способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы. С дру-

гой стороны, как при наличии, так и отсутствии бактериального фактора поврежденные клетки уроэпителия и почечного интерстиция продолжают синтезировать значительные количества провоспалительных ИЛ, особенно ИЛ8, активности которых не в состоянии противостоять противовоспалительный ИЛ4. Этот процесс закономерно ведет к усиленной миграции в почечный интерстиций активированных моноцитов, которые опосредованно (через ИЛ4, INF $\gamma$ , протеин 1, трансформирующий фактор роста) либо непосредственно способствуют трансформации фибробластов в миофибробласты с последующим приростом синтеза внеклеточного матрикса, коллагена и развитием нефросклероза [12].

Одним из признаков возникающего фиброза является выявленное нами снижение в моче уров-

ня ИЛ8 и ИЛ4 по мере появления отчетливых рубцовых изменений в пораженной почке по данным УЗИ, экскреторной урографии и/или ангиографии.

Полученные данные согласуются с существующим мнением о том, что у всех больных с обструктивными уропатиями целесообразно использовать с нефропротективной целью блокаторы рецепторов ангиотензина II, усиливающего миграцию активированных моноцитов в почечный интерстиций, а также антиоксиданты, донаторы оксида азота, улучшающие внутрпочечную гемодинамику [13–15]. С нашей точки зрения, следует также применять иммуностимуляторы, способные активировать моноцитарно-макрофагальную фазу иммунного ответа с последующей активацией специфического иммунного реагирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ческис А.Л., Северина Э.С., Леонова Л.В. и др. Состояние и развитие почек после оперативного лечения гидронефроза у детей. Урология и нефрология. 2002; 4: 39–43.
2. Woolf A., Thiruchelvam N. Congenital obstructive uropathy: its origin and contribution to end-stage renal disease in children. Adv. Ren. Replace Ther. 2001; 8 (3): 157–163.
3. Roth K., Koo H., Spottswood S., Chan J. Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children. Clin. Pediatr. 2002; 41 (5): 309–314.
4. Ребенок А.Ж., Тихонов И.И., Чиж А.С. Значение интерлейкина 8 и дефензинов в патогенезе хронического гломерулонефрита и пиелонефрита. Тер. архив. 1999; 8: 62–67.
5. Agace W., Hedges S., Andersson H. et al. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. Infect. Immune. 1993; 61: 602–609.
6. Klahr S., Morrissey J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. Kidney Int. 2000; 75: 286–300.
7. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек у детей. Нефрология и диализ. 2006; 8 (1): 26–35.
8. Klahr S., Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2002; 283 (5): 7–14.
9. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. Система цитокинов и гуморальных факторов роста при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. Нефрология и диализ. 2005; 7 (4): 435–438.
10. Cbertin B., Farcas A., Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux-nephropathy. Pediatr Surg Int. 2004; 20: 283–289.
11. Язык С.П., Сенцова Т.Б., Зоркин С.Н., Шариков С.М. Иммунозаместительная терапия в комплексном лечении хронического обструктивного пиелонефрита при гидронефрозе у детей. Вопр. современной педиатрии. 2005; 1: 107–109.
12. Schneider A., Panzer U., Zabner G. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- $\beta$ . Kidney Int. 1999; 56: 135–144.
13. Игнатова М.С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции. Нефрология и диализ. 2005; 7(4): 428–434.
14. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Цитокины в патогенезе рефлюкс-нефропатии у детей. Нефрология и диализ. 2003; 5 (3): 207–211.
15. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей. Вопр. современной педиатрии. 2005; 1: 62–66.

© Захаркина Е.В., 2007

Е.В. Захаркина

## ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии РМАПО (зав. проф. Коровина Н.А.), Москва

Нами проведено динамическое исследование активности N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (НАГ) в моче у 66 больных пиелонефритом детей в возрасте от 3 мес до 14 лет, которым осуществляли экскреторную урографию с применением различных по осмолярности рентгеноконтрастных препаратов. Сравнивали влияние на тубулярный эпителий препарата 1-го поколения – Урографин, 2-го поколения – Омнипак, 3-го поколения – Визипак. Динамика экскреции НАГ с мочой при использовании различных по осмолярности рентгеноконтрастных препаратов свидетельствует о их существенном влиянии на тубулярный эпителий, которое сопровождается повышением энзимурии при введении больным гиперосмолярного препарата Урографин. Менее выраженные изменения экскреции НАГ определяются при использо-