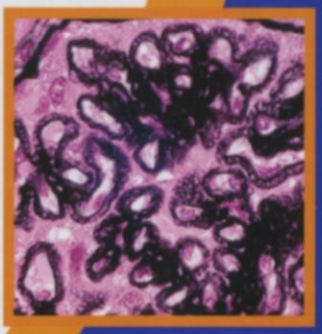
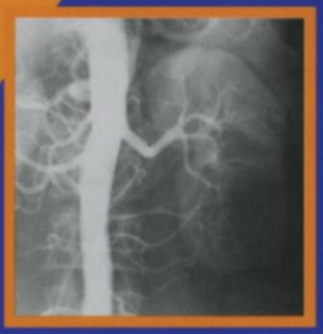
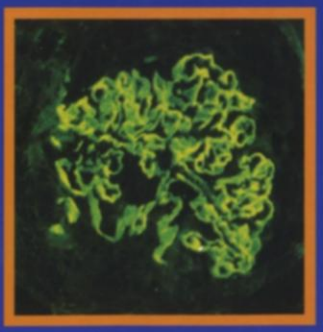
БИБЛИОТЕКА НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧА

НЕФРОЛОГИЯ

Учебное пособие для послевузовского образования







ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА «ГЭОТАР-Медиа»

CD



БИБЛИОТЕКА НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧА

НЕФРОЛОГИЯ

Учебное пособие для послевузовского образования

Под редакцией
проф. Е.М. Шилова

Москва

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2007

УДК 616.61(075.8)
ББК 54.1я73
Н58

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Рецензенты:
Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, проф. *А.С. Мелентьев*
Директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, главный терапевт Департамента здравоохранения Москвы, президент Научного общества гастроэнтерологов России, д-р мед. наук, проф. *Л.Б. Лазебник*

Н58 Нефрология : учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
ISBN 978-5-9704-0482-9

В учебном пособии изложены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике, клинической картине, лечении и профилактике заболеваний почек.

Отдельные главы посвящены современным методам исследования нефрологических больных, поражению почек при системных заболеваниях, амилоидозе, сахарном диабете, инфекционном эндокардите, а также современным аспектам гемодиализа и нефропротективной стратегии.

Предназначено терапевтам, нефрологам, врачам общей практики, семейным врачам, а также ординаторам, интернам и студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.61(075.8)
ББК 54.1я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не может быть осуществлено без письменного разрешения издательской группы.

© Коллектив авторов, 2007
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», составитель, 2007
ISBN 978-5-9704-0482-9
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 5
Участники издания 7
Список сокращений 9

Глава 1. Нефрология и современная клиника внутренних болезней 11
Глава 2. Проблемы нефрологии в общей врачебной практике 25
Глава 3. Основы анатомии и физиологии почки 40
Глава 4. Функции почки, методы оценки, клиническое значение 56
Глава 5. Почечная регуляция объёма жидкости, баланса натрия и калия 70
Глава 6. Клиническое значение нарушений кислотно-основного состояния 85
Глава 7. Методы обследования нефрологического больного 98
7.1. Клиническое исследование мочи 98
7.2. Лучевые методы диагностики в нефрологии 104
7.3. Биопсия почки 135
Глава 8. Гематурия 140
Глава 9. Протеинурия и нефротический синдром 147
Глава 10. Почечная артериальная гипертензия 155
10.1. Артериальная гипертензия при паренхиматозных заболеваниях почек 156
10.2. Реноваскулярная гипертензия 174
10.3. Злокачественная артериальная гипертензия 190
Глава 11. Гломерулонефриты 194
Глава 12. Поражение почек при системных заболеваниях 249
12.1. Волчаночный нефрит 249
12.2. Поражение почек при системных васкулитах 264
12.2.1. Узелковый полиартериит 267
12.2.2. Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов 276
12.2.3. Пурпура Шёнлейна–Геноха 290
12.2.4. Смешанная криоглобулинемия 297
12.3. Синдром Гудпасчера 301
12.4. Системная склеродермия 306
12.5. Тромботические микроангиопатии: гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 319
12.6. Антифосфолипидный синдром 334
Глава 13. Амилоидоз 346
Глава 14. Канальцевые дисфункции 365
Глава 15. Тубулоинтерстициальные нефропатии 379
Глава 16. Пиелонефрит 399
Глава 17. Мочекаменная болезнь 416
Глава 18. Подагрическая нефропатия 420

Глава 19. Диабетическая нефропатия 426
Глава 20. Ишемическая болезнь почек 442
Глава 21. Алкогольная нефропатия 455
Глава 22. Кистозные болезни почек 459
22.1. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек взрослых 460
22.2. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек 467
Глава 23. Поражение почек при инфекционном эндокардите 470
Глава 24. Почки и беременность 480
Глава 25. Урологические проблемы в практике нефролога 492
25.1. Урологические аспекты гематурии 492
25.2. Аномалии почек и верхних мочевых путей 498
25.3. Опухоли почки 501
25.4. Туберкулёз почек 515
Глава 26. Острая почечная недостаточность 524
Глава 27. Хроническая почечная недостаточность 541
Глава 28. Заместительная почечная терапия 564
28.1. Гемодиализ и перитонеальный диализ 564
28.2. Нефрологические аспекты трансплантации почки 582
Глава 29. Хроническая болезнь почек 599
Глава 30. Образ жизни и хронические заболевания почек 613
Глава 31. Нефропротективная стратегия 629
Глава 32. Принципы доказательной медицины в нефрологии 644
Список рекомендуемой литературы 657
Справочник лекарственных средств 658
Предметный указатель 679

Содержание приложения на компакт-диске

Госстандарт по специальности «Нефрология»
Нефрологические калькуляторы
Тестовый экзамен
Ситуационные задачи
Справочник лекарственных средств
МКБ-10
Система СИ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Потребность в квалифицированных специалистах в отдельных областях внутренних болезней (пульмонология, кардиология, гастроэнтерология и гепатология, ревматология, нефрология) общепризнанна. Для подготовки таких кадров необходимо реализовать концепцию непрерывного медицинского образования, продолжающегося и на послевузовском этапе – по существу, на протяжении всей профессиональной деятельности врача. В связи с этим сегодня особенно актуальна потребность в специализированных руководствах и учебниках, позволяющих не только получить представление об основах того или иного раздела внутренних болезней, но и более подробно ознакомиться с проблемами, которые решают в специализированных медицинских учреждениях.

Предлагаемое вниманию читателей учебное пособие – одно из первых, посвящённых нефрологии, – предназначено прежде всего для системы последипломного образования и может быть использовано как при первичной специализации, так и в дальнейшем, при прохождении тематических курсов усовершенствования. Наряду с традиционными оно включает специальный раздел, посвящённый взаимосвязи нефрологии с общей врачебной практикой, а также главы, раскрывающие смежные с урологией темы.

Нефрология – один из наиболее динамично развивающихся разделов внутренних болезней; непрерывное увеличение распространённости хронических заболеваний почек диктует необходимость выработать общепопуляционные подходы к их выявлению и, особенно, профилактике. Следует отметить значительно больший по сравнению с недавним прошлым арсенал лекарственных препаратов, благодаря своевременному применению которых удаётся предупредить необратимое ухудшение почечной функции или, по крайней мере, замедлить его. Существенно расширились диагностические возможности: наряду с сохраняющим первостепенную роль общим клиническим обследованием не меньшее значение приобрели методы визуализации (мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковая допплерография); кроме того, определение тактики ведения при многих хронических нефропатиях стало ещё более обоснованным благодаря прижизненному морфологическому исследованию получаемой при биопсии ткани почки. Специальным методам обследования нефрологического больного, принципам интерпретации их результатов в учебнике посвящены отдельные главы. Постоянно возрастающая частота вовлечения почек при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты, в том числе ANCA-ассоциированные) и значительно расширившиеся за последние годы возможности лечения, с помощью которых удаётся существенно улучшить прогноз, ранее почти всегда фатальный, делают своевременное выявление нефрологических заболеваний чрезвычайно важным. Наряду с обсуждением этих проблем впервые в медицинской литературе подробно описаны поражения почек при тромботических микроангиопатиях, распространённом атеросклерозе (ишемическая болезнь почек).

Общеизвестно, что существенное место в структуре причин терминальной почечной недостаточности в развитых странах занимают хроничес-

кие нефропатии, обусловленные обменными нарушениями (диабетическая, уратная нефропатия), подробно описанные в соответствующих главах. Стратегия предупреждения хронической почечной недостаточности, основанная на результатах больших проспективных исследований, обсуждается в главах «Образ жизни и хронические заболевания почек» и «Нефропротективная стратегия», ранее не включавшиеся в различные нефрологические руководства.

Многие аспекты ведения нефрологического пациента в настоящее время чётко регламентированы, и своевременно начатые соответствующие терапевтические стратегии позволяют значительно замедлить темп ухудшения функции почек и предупредить осложнения ХПН, прежде всего сердечно-сосудистые. Именно поэтому в настоящее издание впервые включены главы «Хроническая болезнь почек» и «Принципы доказательной медицины в нефрологии». Также впервые в качестве приложения к учебнику предложен компакт-диск, который содержит некоторые справочные материалы, в том числе касающиеся результатов основных клинических испытаний, выполненных в области нефрологии.

Некоторые хронические нефропатии утратили традиционный статус редких; почечные осложнения, в том числе и ятрогенные, прежде всего лекарственные, возникают при болезнях, для клинической эволюции которых поражение почек не считают характерным. В связи с этим знакомство с основами нефрологии необходимо для врача любой специальности: насущной реальностью становится тезис о том, что любой больной может стать нефрологическим. Именно поэтому авторский коллектив надеется, что учебное пособие окажется полезным не только для нефрологов, но и для всех клиницистов.

Авторский коллектив включает хорошо известных нефрологов, большая часть которых представляет одну из крупных отечественных клинических школ, особенностью которой всегда было стремление к тщательному анализу конкретной ситуации с позиций общих клинических принципов, что позволяло сохранять общеклинические подходы к диагностике и лечению нефрологических больных. Редактором издания является профессор Е.М. Шилов – заведующий одной из первых в нашей стране кафедр нефрологии и гемодиализа, которая была создана в 1990 г. в ММА им. И.М. Сеченова, ученик члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, лауреата Государственной премии СССР, профессора И.Е. Тареевой – крупного отечественного нефролога, первой заведующей кафедрой нефрологии и гемодиализа.

Зав. кафедрой терапии и профболезней,
директор Клиники нефрологии, внутренних
и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева
ММА им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель
науки РФ, лауреат Государственных премий СССР,
академик РАМН, профессор



Н.А. Мухин

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

Шилов Евгений Михайлович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

Авторский коллектив

Балкаров Игорь Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова («Образ жизни и хронические заболевания почек»)

Борисов Владимир Викторович, д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Лучевые методы диагностики в нефрологии», «Урологические проблемы в практике нефролога»)

Гордовская Надежда Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Пиелонефрит»)

Денисов Игорь Николаевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой семейной медицины ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Проблемы нефрологии в общей врачебной практике»)

Козловская Лидия Владимировна, д-р мед. наук, проф. кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова («Клиническое исследование мочи», «Протеинурия и нефротический синдром», «Гломерулонефриты», «Амилоидоз»)

Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Поражение почек при системных заболеваниях», «Поражение почек при инфекционном эндокардите», «Почки и беременность»)

Кутырина Ирина Михайловна, д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Основы анатомии и физиологии почки», «Функции почки, методы оценки, клиническое значение», «Почечная регуляция объёма жидкости, баланса натрия и калия», «Клиническое значение нарушений кислотно-основного состояния», «Почечная артериальная гипертензия», «Диабетическая нефропатия», «Ишемическая болезнь почек», «Кистозные болезни почек»)

Милованов Юрий Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова («Нефрологические аспекты трансплантации почки»)

Мухин Николай Алексеевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова («Образ жизни и хронические заболевания почек», «Нефропротективная стратегия»)

Николаев Алексей Юрьевич, д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии и гемодиализа РМАПО («Биопсия почки», «Мочекаменная болезнь», «Подагрическая нефропатия», «Алкогольная нефропатия», «Острая почечная недостаточность», «Хроническая почечная недостаточность», «Гемодиализ и перитонеальный диализ», «Нефрологические аспекты трансплантации почки»)

Рамеев Вилен Вилевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова («Лучевые методы диагностики в нефрологии», «Амилоидоз»)

Тареева Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова с 1990 по 2001 г. («Гломерулонефриты»)

Фомин Виктор Викторович, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова («Клиническое исследование мочи», «Гематурия», «Протеинурия и нефротический синдром», «Реноваскулярная гипертензия», «Канальцевые дисфункции», «Тубулоинтерстициальные нефропатии», «Ишемическая болезнь почек», «Хроническая болезнь почек», «Образ жизни и хронические заболевания почек», «Нефропротективная стратегия»)

Чегаева Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Проблемы нефрологии в общей врачебной практике»)

Швецов Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова («Лучевые методы диагностики в нефрологии», «Реноваскулярная гипертензия», «Ишемическая болезнь почек», «Хроническая болезнь почек»)

Шестакова Марина Владимировна, д-р мед. наук, проф., директор Института диабета эндокринологического научного центра РАМН («Диабетическая нефропатия»)

Шилов Евгений Михайлович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова («Гематурия», «Гломерулонефриты», «Волчаночный нефрит», «Канальцевые дисфункции», «Тубулоинтерстициальные нефропатии», «Хроническая болезнь почек»)

Рецензенты

Мелентьев Александр Серафимович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Российского Государственного медицинского университета

Лазебник Леонид Борисович, д-р мед. наук, проф., директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Научного общества гастроэнтерологов

Менеджеры издательства

Маклецова Светлана Александровна, канд. мед. наук, директор по проектному управлению ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

Исмаилова Диляра Султанмуратовна, менеджер дирекции проектного управления ИГ «ГЭОТАР-Медиа»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

• — обозначение торгового наименования лекарственного препарата
⊗ — аннулированный лекарственный препарат из Государственного реестра лекарственных средств
℘ — не зарегистрированный в РФ препарат
β_2ГП-I — β_2-гликопротеин 1
ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
MARS — молекулярная адсорбционно-рециркуляторная система
MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study
Аг — антиген
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
аКЛ — антитела, реагирующие с кардиолипином
АП — анионный промежуток
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТ — антитела
АТФ — аденозинтрифосфат
аФЛ — антитела к фосфолипидам
БМК — базальная мембрана клубочка
БПГН — быстропрогрессирующий гломерулонефрит
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГН — гломерулонефрит
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДКА — дистальный канальцевый ацидоз
ДН — диабетическая нефропатия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗАГ — злокачественная артериальная гипертензия
ИБП — ишемическая болезнь почек
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — иммунные комплексы
ИМП — инфекций мочевых путей
КОС — кислотно-основное состояние
КТ — компьютерная томография
ЛВП — липопротеидов высокой плотности
ЛНП — липопротеиды низкой плотности
ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
МБД — малобелковая диета
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НС — нефротический синдром
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПС — общее периферическое сопротивление

ОПСГН — острый диффузный пролиферативный постстрептококковый гломерулонефрит
ОЦК — объём циркулирующей крови
ПАВ-ГД — постоянный артериовенозный гемодиализ
ПАВ-ГФ — постоянная артериовенозная гемофильтрация
ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПВВ-ГД — постоянный вено-венозный гемодиализ
ПВВ-ГФ — постоянная вено-венозная гемофильтрация
ПКА — проксимальный канальцевый ацидоз
ПКБП — приобретённая кистозная болезнь почек
ПТГ — паратиреоидный гормон
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКС — рентгеноконтрастное средство
РНК — рибонуклеиновая кислота
СД — сахарный диабет
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит
ТИС — тубулоинтерстициальный склероз
ТПН — терминальная почечная недостаточность
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТФР-β — трансформирующий фактор роста бета
УЗДГ — ультразвуковая допплерография
ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа
ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХТИН — хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ХТН — хроническая трансплантационная нефропатия
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧЛС — чашечно-лоханочная система
ЭКГ — электрокардиография
ЭКГН — экстракапиллярный гломерулонефрит
ЭУВЛ — экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
ЭхоКГ — эхокардиография

Глава 1
Нефрология и современная клиника внутренних болезней*

Рамки нефрологии, ранее ограниченные почти исключительно заболеваниями почечной паренхимы — классической брайтовой болезнью, значительно расширились как за счёт системных заболеваний соединительной ткани аутоиммунной природы, системных васкулитов, аллергических реакций и т.д., так и за счёт острой почечной недостаточности (ОПН, острой анурии — уремии), внепочечной реноваскулярной гипертензии, нефрокальциноза, опухолей почек и надпочечников... интерстициального нефрита...

Е.М. Тареев, 1972

Нефрология как раздел внутренней медицины должна изучать, включать длинный ряд болезней, которые проявляются разнообразным поражением почек и находят законное место в других специальностях.

Е.М. Тареев, 1983

В последние десятилетия, но особенно с начала 1990-х годов тактика ведения многих болезней, в том числе наиболее распространённых и попрежнему определяющих заболеваемость и смертность взрослого населения развитых стран, претерпела качественные изменения. Благодаря внедрению в клиническую практику методов лечения, эффективность которых обоснована результатами экспериментальных работ, а также данными, полученными в ходе продолжительных контролируемых клинических исследований, сегодня во многих областях клинической медицины появилась реальная возможность не только устранять отдельные проявления заболеваний, но и в целом значительно улучшать их долгосрочный прогноз.

Высокоточные методы диагностики, новые технологии обследования, в том числе инвазивные, а также терапевтические стратегии ещё нагляднее демонстрируют тенденцию к углублённой специализации интерниста в одной из областей внутренней медицины (пульмонология, кардиология, гастроэнтерология и гепатология, нефрология, гематология). Вместе с тем и в этих условиях способность объединить клинические признаки болезни, иногда кажущиеся разрозненными, своевременно предсказать и распознать вовлечение в патологический процесс новых органов, в том числе обусловленное неадекватным лечением, остаётся признаком высокой квалификации клинициста.

* Глава 1 включает фрагменты актовой речи, прочитанной акад. РАМН, засл. деятелем науки РФ, лауреатом Государственной премии СССР проф. Н.А. Мухиным на заседании учёного совета ММА им. И.М. Сеченова 4 декабря 2006 г.

Результаты фундаментальных исследований, направленных на детализацию патогенеза отдельных нозологических форм, нередко позволяют с уверенностью утверждать, что многие механизмы поражения различных органов оказываются общими и реализуются при участии одних и тех же медиаторов — именно поэтому ряд терапевтических подходов оказывается эффективным и находит применение одновременно в нескольких отраслях клинической медицины.

Традиционно ещё сохраняется представление о редкости хронических заболеваний почек, особенно при сопоставлении их с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Продолжительное отсутствие выраженных клинических проявлений, а также не всегда адекватная интерпретация изменений мочи и биохимических показателей крови приводят к тому, что хронические нефропатии нередко впервые выявляют на этапе стойкого ухудшения функции почек, часто уже необратимого, когда возможности лечения ограничены лишь методами заместительной почечной терапии — программным гемодиализом, постоянным амбулаторным перитонеальным диализом или трансплантацией почки. Именно поэтому и сегодня нередки случаи «тихой» уремии, когда пациент первоначально обращается не к нефрологу, а к врачам других специальностей — гематологу по поводу впервые выявленной анемии, кардиологу в связи с одышкой и/или чаще повышением артериального давления (АД), офтальмологу из-за ухудшения зрения. Попытки симптоматического лечения в этой ситуации всегда оказываются малоэффективными (полное обследование нередко не проводят), а гиперкреатининемия и гиперкалиемия, особенно остро угрожающая жизни, выявленные, по существу, случайно, становятся в последующем основанием уже для выполнения экстренного гемодиализа.

Трудности изучения эпидемиологии хронических заболеваний почек понятны. Одна из наиболее значимых — отсутствие диагностических признаков, одновременно достаточно чувствительных, специфичных и вместе с тем доступных для определения в повседневной клинической практике, не требующих больших материальных затрат при выполнении соответствующих тестов (одно из основных условий, делающих метод пригодным для использования в качестве скринингового). Хорошо известные маркёры, в том числе протеинурия, превышающая 300 мг/сут, и тем более гиперкреатининемия всегда свидетельствуют об уже сформировавшейся нефропатии — ситуации, когда целью лечения зачастую становится стабилизация, но не полное устранение почечного поражения, поэтому в нефрологии особенно перспективна именно ранняя, то есть, по существу, доклиническая диагностика.

Вместе с тем один из наиболее известных признаков стойкого ухудшения функции почек — скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцененной с помощью специальных формул, которые в качестве основной переменной используют величину сывороточной концентрации креатинина и некоторые антропометрические параметры, чаще всего применяют в популяционных исследованиях для определения распространённости хронических заболеваний почек. По данным крупных регистров NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), распространённость стойкого снижения СКФ (15–59 мл/мин) составляет не менее 3,8% в общей популяции, что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как

социально значимые, — бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими, при этом лишь около четверти лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них ХПН. Очевидно, что большинство случаев стойкого ухудшения функции почек в общей популяции связано не с заболеваниями, которые так или иначе попадают в сферу внимания специалиста-нефролога, — хроническим ГН, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек взрослых, амилоидозом почек, а обусловлено иными причинами.

Очень важен ответ на вопрос о том, какие факторы могут приводить к росту распространённости почечной недостаточности в общей популяции. В настоящее время можно чётко утверждать важнейшую роль в развитии почечной патологии часто встречающихся у жителей цивилизованных стран обменных нарушений: сахарного диабета (СД) 2-го типа, ожирения, гиперурикемии, а также эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), или гипертонической болезни, нередко существующих в ассоциации с другими признаками, которая обозначается как «метаболический синдром».

По данным уже упоминавшихся регистров NHANES, распространённость метаболического синдрома в общей популяции превышает 20%, и его наличие само по себе увеличивает вероятность снижения СКФ не менее чем в 1,7 раза. Известно, что уже на стадии инсулинрезистентности появляются первые признаки диабетической нефропатии (ДН), при этом формирование последней определяет не только повреждающее действие избытка глюкозы на структуры почечной ткани, но и «нефротоксические» эффекты конечных продуктов гликозилирования и собственно избытка инсулина. Последний индуцирует увеличение экспрессии мезангиоцитами и клетками почечного тубулоинтерстиция некоторых медиаторов фиброгенеза, в том числе трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β). Не меньшее значение в становлении и прогрессировании диабетического поражения почек имеет эндотелиальная дисфункция, провоцируемая инсулином, конечными продуктами гликозилирования и сопутствующими СД 2-го типа метаболическими расстройствами, в частности липопротеинами низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП), триглицеридами, а также АГ.

Ранний признак поражения почек при СД типов 1 и 2 — микроальбуминурия — наиболее чётко отражает формирование эндотелиальной дисфункции, при обменных нарушениях имеющей не только локально-почечный, но и системный характер. Общепризнанно, что у больных с микроальбуминурией максимальна вероятность не только ухудшения функции почек, но и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных. Результаты крупных популяционных исследований (NHANES, The Hoorn Study, Epic-Norfolk) свидетельствуют о том, что микроальбуминурия — надёжный предвестник ИБС и смерти от любой причины, в том числе сердечно-сосудистой.

Микроальбуминурия является, как и при СД, маркёром поражения почек у больных эссенциальной АГ — гипертонического нефроангиосклероза, занимающего важное место среди причин необратимого ухудшения почечной функции. Своевременное выявление микроальбуминурии приобретает особое значение с точки зрения назначения антигипертензивных препаратов, оказывающих максимально благоприятное влияние на внутрипочечную гемодинамику, нарушения которой удаётся обнаружить с помощью специальных методов (УЗДГ) уже у молодых больных со срав-

нительно непродолжительным «стажем» стойкого повышения АД. При эссенциальной АГ, как и при СД 2-го типа, решающую роль в перестройке внутрипочечного кровотока играет нарушение функции эндотелиоцитов, связанное прежде всего с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следует ещё раз подчеркнуть, что, наряду с собственно повышенным системным АД, микроальбуминурию индуцирует и ряд обменных нарушений (инсулинрезистентность, дислипопротеидемии, гипергомоцистеинемия, гипеурикемия, ожирение), а также курение, которые часто сопровождают АГ у конкретного больного. В недавно завершившемся исследовании PREVEND IT удалось подтвердить антимикроальбуминурический эффект ингибитора АПФ у лиц с нормальным АД: среди причин микроальбуминурии в отсутствие АГ основными оказались курение и ожирение.

Сегодня можно с уверенностью утверждать роль ожирения как одного из ведущих факторов, предрасполагающих не только к развитию сердечной недостаточности, некоторых злокачественных опухолей, остеоартроза, СД 2-го типа и желчнокаменной болезни, но и к стойкому ухудшению функции почек: вероятность ТПН у лиц с ожирением более чем в 7 раз превышает таковую в группе с нормальной массой тела. В настоящее время показано, что активно секретируемые клетками жировой ткани (прежде всего бурыми адипоцитами, пул которых преобладает при считающемся наиболее прогностически неблагоприятным абдоминальном ожирении) лептин, разобщающие белки типов 1 и 2, а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 непосредственно участвуют в ремоделировании тканей-мишеней: миокарда, сосудистой стенки и почек. При гиперлептинемии удаётся констатировать гиперпродукцию мезангиоцитами ТФР-β и нарастание экспрессии рецепторов к нему на клеточных мембранах.

Для предупреждения ассоциированной с ожирением нефропатии важно выделение её ранней стадии. Наиболее надёжный ранний маркёр поражения почек при ожирении — микроальбуминурия, частота обнаружения которой достоверно возрастает по мере увеличения сывороточной концентрации лептина. Эта закономерность объясняется возможностью прямого воздействия лептина на клубочковые эндотелиоциты с увеличением экспрессии ими эндотелина-1 — одного из ключевых медиаторов продолжительной вазоконстрикции. Косвенными признаками нарушений внутрипочечной гемодинамики у больных с ожирением можно считать обнаруженную тенденцию к росту сывороточной концентрации мочевой кислоты и гомоцистеина. Провоцируемая гиперлептинемией дисфункция эндотелия у больных с абдоминальным ожирением носит генерализованный характер: по мере истощения почечного функционального резерва у них было констатировано нарастающее ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации, зарегистрированное при УЗДГ плечевой артерии с использованием нитроглицеринового теста. На экспериментальной модели ожирения, ассоциированного с СД 2-го типа, нами получены данные, позволяющие предполагать существенную роль продуцируемых адипоцитами медиаторов в становлении и ДН. Очевидно, что и нефропатия, ассоциированная с ожирением, и ДН имеют общее центральное патогенетичекое звено — генерализованную (включая локально-почечную) дисфункцию эндотелия. Курс лечения блокатором рецептора ангиотензина II, положительно влияющим

на эндотелиальную функцию, позволил добиться регресса микроальбуминурии и восстановления параметров, характеризующих эндотелийзависимую составляющую вазодилатации.

Обследование всех больных с ожирением, особенно абдоминальным, на микроальбуминурию и назначение блокаторов РААС при её выявлении можно считать наиболее реальным в настоящее время путём профилактики поражения почек у больных с ожирением, хотя очевидна также необходимость настойчивых попыток снижения массы тела с помощью различных методов. Исследования в области нефрологии могут оказаться информативными при уточнении многих других аспектов проблемы ожирения, в частности в расшифровке некоторых механизмов канцерогенеза (участие ФНО-α, разобщающих белков типа 1 и 2, интерлейкина-6), тромбогенеза (высокий риск тромбоэмболических осложнений у больных с ожирением хорошо известен).

Наряду с повышением АД, преимущественно систолического, и ожирением, среди общепопуляционных факторов риска стойкого ухудшения функции почек существенное значение имеет гиперурикемия. Ассоциация повышенного сывороточного уровня мочевой кислоты с ожирением, особенно абдоминальным, делает правомерным включение нарушенного обмена мочевой кислоты в число составляющих метаболического синдрома. Прогностически серьёзное последствие этих нарушений — поражение почек, варианты которого не исчерпываются только уратным нефролитиазом. Значительно большее значение имеет хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), прежде всего в связи с возможностью длительного практически бессимптомного течения, завершающегося тем не менее стойким ухудшением почечной функции.

Хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом, по-видимому, можно объяснить значительное число случаев АГ, появляющейся у молодых лиц, особенно при наличии других метаболических расстройств (ожирение, инсулинрезистентность), плохо поддающейся антигипертензивной терапии и часто расцениваемой как эссенциальная. Именно АГ можно рассматривать как ранний признак уратного поражения почек, которое начинает формироваться в стадии стойкого повышения экскреции мочевой кислоты при отсутствии гиперурикемии. Своевременное определение урикозурии у этих пациентов позволяет выделить их из группы больных с эссенциальной АГ с последующей оптимизацией тактики ведения (низкопуриновая диета, достаточный питьевой режим, исключение алкоголя, осторожность в отношении тиазидных и петлевых диуретиков), направленной на предупреждение прогрессирования поражения почек и почечной недостаточности.

Следует специально отметить, что хронический уратный ТИН может существовать вплоть до стадии почечной недостаточности и без развития типичной суставной подагры. На этапе стойкой гиперурикемии наряду с АГ, как правило, удаётся зарегистрировать и другой типичный признак этого варианта уратной нефропатии — снижение относительной плотности мочи, подтверждаемое результатами пробы Зимницкого.

Возможность участия мочевой кислоты и её солей в процессах фиброгенеза в почечном тубулоинтерстиции определяется её прямым хемотаксическим действием на клетки макрофагального ряда и прямой активацией

локально-почечной РААС в условиях гиперурикемии. В формировании уратного поражения почек существенное значение имеет также и депрессия локально-почечных процессов фибринолиза, выраженная уже в стадии гиперурикозурии и заметно нарастающая при стойком повышении сывороточного уровня мочевой кислоты.

Нарушения обмена мочевой кислоты и их «почечные» последствия требуют особого внимания не только у больных с метаболическим синдромом, но и при хронической сердечной недостаточности, при которой гиперурикемия, связанная с применением тиазидных или петлевых диуретиков, отмена которых нередко невозможна, усугубляет поражение почек, обусловленное их длительной гипоперфузией (хорошо известный феномен «застойной» почки). При этом возрастает риск роста креатининемии и сывороточного уровня калия, прямо связанного с приёмом ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов альдостерона и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Избыточное образование мочевой кислоты и повышенная экскреция её с мочой при массивном распаде ткани злокачественной опухоли (так называемый *tumor lysis syndrome*), в том числе при успешной химиотерапии и/или лучевой терапии, может приводить к мочекислой обструкции просвета почечных канальцев с ОПН, нередко необратимой. Таким образом, именно гиперурикемия может обусловить вовлечение почек при ряде состояний, для которых «почечные» осложнения, как правило, считаются не вполне характерными.

Другие метаболические нарушения, например различные варианты дислипопротеидемии, также представляют значимые детерминанты стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Так, по данным регистра NHANES III, при гипертриглицеридемии и снижении сывороточного уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) частота падения СКФ и микроальбуминурии достоверно превосходит таковую в группе лиц, у которых названные параметры находятся в пределах нормальных значений.

Таким образом, становится понятным, что именно обменные нарушения, наряду с эссенциальной АГ, представляют собой ключевые детерминанты постепенного ухудшения функции почек в общей популяции. Обращает на себя внимание очевидная общность факторов риска ХПН и сердечно-сосудистых заболеваний, а также общность ключевых звеньев патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы и обусловленных метаболическими расстройствами почечных поражений, среди которых особую роль сегодня отводят дисфункции эндотелия, маркеры которой, в частности, микроальбуминурия, всегда отражают высокую вероятность соответствующих осложнений. Именно поэтому любой «кардиологический» пациент сегодня является в равной степени «нефрологическим». Внимание к приведённым факторам риска важно потому, что связанные с ними формы поражения почек и ХПН потенциально предотвратимы.

В связи с этим становится актуальной необходимость соответствующей нефрологической настороженности у клинициста любой специальности, заключающейся в умении выявлять и правильно интерпретировать ключевые признаки поражения почек, а также распознавать почечные осложнения, в том числе связанные с лечением, у различных больных.

Очевидно, что успех терапии хронических прогрессирующих болезней почек, как и любых других заболеваний, в наибольшей степени определя-

ется возможностями воздействия на этиологический фактор. Принято считать, что причину хронических заболеваний почек, как правило, установить трудно: исключение составляет лишь типичный постстрептококковый острый гломерулонефрит, как показывает опыт, не столь редкий и сегодня. По-прежнему продолжают регистрироваться вспышки этого заболевания (например, одна из них была отмечена в Бразилии в середине 1980-х годов; источником её был нефритогенный штамм *Streptococcus zooepidemicus*).

Опыт наблюдения за больными с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией) свидетельствует о возможности развития у них своеобразного поражения почек — так называемой ВИЧ-ассоциированной нефропатии, чаще наблюдаемой у афроамериканцев и людей, употребляющих внутривенные наркотики. ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой один из вариантов ФСГС, характерные черты которого — отёк эндотелиальных клеток клубочка с коллапсом его петель («коллапсирующая гломерулопатия»), атрофия канальцев с участками их кистозного расширения, пролиферация подоцитов, зоны лимфоцитарной инфильтрации и тубулоинтерстициальный фиброз. Особенности клинической картины ВИЧ-ассоциированной нефропатии — высокие величины экскреции белков с мочой и быстрое прогрессирование почечной недостаточности, обратимое, однако, при назначении антиретровирусных препаратов. АД длительно остаётся нормальным. В течение менее чем 10-летнего периода ВИЧ-ассоциированная нефропатия заняла важное место в структуре причин ТПН. Однако даже при выраженном ухудшении функции почек применение высокоактивной антиретровирусной терапии (Highly active antiretroviral therapy) способствует регрессу почечной недостаточности, а при раннем назначении предупреждает её. Высокоактивная ретровирусная терапия — основа лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии, хотя определённое значение имеют и другие терапевтические методы, например, направленные на снижение протеинурии (ингибиторы АПФ).

Проблема HCV-инфекции, эпидемиологически подтвердившая в последнее десятилетие своё общепопуляционное значение, продолжает привлекать внимание различных специалистов: не только гепатологов, но и дерматологов, ревматологов, а также нефрологов. Возможность длительного бессимптомного существования вируса гепатита С (HCV)-инфекции во многом определяет выраженный полиморфизм внепечёночных её проявлений. Вовлечение почек у этих больных нередко играет наибольшую прогностическую роль.

Среди возможных вариантов HCV-ассоциированного поражения почек особое значение придают ГН, связанному со смешанной криоглобулинемией. Свойственные HCV-инфекции активация и пролиферация В-лимфоцитов приводят к повышенной продукции иммуноглобулинов, в том числе поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора, и образованию криоглобулинов II и III типов, формированию иммунных комплексов, отложение которых в тканях (преимущественная мишень — сосудистая стенка) сопровождается их иммуновоспалительным повреждением. Образование иммунных комплексов дополняется активным потреблением комплемента с развитием васкулита, часто очень тяжёлого течения, приводящего к значительному ухудшению функции поражённых органов.

Депозиты криоглобулинов, фиксируясь вдоль внутренней поверхности клубочкового капилляра, индуцируют пролиферацию эндотелиоцитов, сопровождающуюся инфильтрацией моноцитами, отличающей криоглобулинемический вариант поражения почек от других вариантов мезангиокапиллярного ГН, в том числе волчаночного. Характерной морфологической чертой криоглобулинемической нефропатии также считают отложение в просветах гломерулярных капилляров эозинофильных PAS-позитивных («внутрипросветных») тромбов, содержащих криоглобулины и имеющих выявляемую при электронной микроскопии фибриллярную структуру. Подобный морфологический феномен наблюдают также при редко встречающемся фибриллярном нефрите, который характеризуется, как и криоглобулинемический нефрит, частой нефротической протеинурией и высокой АГ, но отличается от последнего существенно более быстрым темпом необратимого ухудшения функции почек.

У части больных криглобулинемическое поражение почек почти сразу приобретает быстро прогрессирующий характер, при этом не во всех клинических исследованиях удалось установить связь быстропрогрессирующей формы криоглобулинемического нефрита с высоким сывороточным титром криоглобулинов, однако наши наблюдения чётко свидетельствуют в пользу существования такой связи. Вместе с тем, прогноз криоглобулинемической нефропатии, как правило, определяется сердечно-сосудистыми осложнениями, обусловленными прежде всего высоким АД, плохо поддающимся комбинированной антигипертензивной терапии.

Различные варианты вовлечения почек при хронических вирусных гепатитах, таким образом, нередко имеют существенно большее прогностическое значение, чем прогрессирование печёночного процесса. Варианты вируса гепатита В (HBV)-ассоциированного ГН, детально описанные в течение первых 15 лет с момента открытия HBs-антигена и внедрения в клиническую практику методов его определения в сыворотке крови, дополняются почечными проявлениями узелкового полиартериита, в этиологии которого именно HBV играет сегодня преобладающую роль. Этиологическая роль HBV при узелковом полиартериите убедительно доказывается существенным снижением числа новых случаев в тех странах, где вакцинация на уровне общей популяции обязательна.

Современные возможности иммуносупрессивного лечения изменили судьбу большинства больных с системными васкулитами: комбинация кортикостероидов с азатиоприном, но особенно с циклофосфамидом, позволяет не только купировать обострения, но значительно (на 10 лет и более) продлевать активную жизнь пациентов, подавляющее большинство которых ранее погибали в течение первого года с момента дебюта болезни.

Более 30 лет назад Е.М. Тареев, всегда уделявший много внимания развитию научных исследований в клинической медицине, писал о том, что именно в нефрологии применение новых методов позволяет получать впечатляющие результаты: «В последние десятилетия в нефрологии, может быть, в большей степени, чем в других клинических дисциплинах, отмечены значительные достижения. Они стали возможны, главным образом, благодаря прогрессу базисных наук — биологии с её быстро развивающимися разделами генетики и иммунологии, физики и химии». Существенное уточнение механизмов прогрессирования хронических бо-

лезней почек, во многом благодаря доступности для прижизненного, в том числе повторного, морфологического исследования почечной ткани и возможностей оценки экскреции различных медиаторов с мочой, существенно расширило представления о путях развития тканевого фиброза, неизбежно приводящего к ухудшению функции поражённого органа. Более того, именно при изучении закономерностей формирования хронических нефропатий удалось продемонстрировать потенциальную обратимость процессов фиброза, открывающую возможности разработки новых терапевтических стратегий.

При выделении маркёров неблагоприятного почечного прогноза одним из ведущих оказалась высокая протеинурия, при длительном сохранении которой риск ТПН максимален. Данная закономерность, подтверждённая в крупных зарубежных нефрологических центрах (The GISEN Group) и данными клиники им. Е.М. Тареева, в настоящее время обосновывается теорией так называемого нефротоксического действия протеинурии. Эта концепция подразумевает влияние компонентов белкового ультрафильтрата (прежде всего, альбумина, но также и трансферрина, ЛНП и ЛОНП, компонентов комплемента, способных активироваться в первичной моче с образованием мембраноатакующего комплекса) на эпителиоциты проксимальных канальцев, меняющих свой фенотип (трансдифференциация) и приобретающих способность экспрессировать основные профиброгенные хемокины, в том числе регулируемые ключевым ядерным фактором транскрипции нуклеарного фактора каппа В, — моноцитарный хемоаттрактантный протеин типа 1, молекулу RANTES, а также эндотелин-1. Аналогичные свойства получают и другие клетки, в частности мезангиоциты; одновременно наблюдается активация резидентных макрофагов с привлечением новых клеток этого ряда, а также фибробластов. В результате нарастает тубулоинтерстициальный фиброз, которому сегодня придают основное значение в формировании нарастающего ухудшения функции почек.

Среди медиаторов, играющих роль в модулировании тубулоинтерстициального фиброза, особую роль отводят уже упоминавшемуся моноцитарному хемоаттрактантному протеину типа 1, а также ТФР-β, непосредственно регулирующему процессы пролиферации фибробластов и накопления экстрацеллюлярного матрикса, а также способствующего локально-почечной экспрессии компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза, в частности ингибитора активатора плазминогена типа 1.

ТФР-β- и нуклеарный фактор каппа В-зависимые механизмы тканевого ремоделирования, реализуемые при участии моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1 и других профиброгенных хемокинов, очевидно, не строго специфичны для почечной ткани, но именно экспериментальные и клинические исследования в области нефрологии в наибольшей степени способствовали пониманию их роли в этом процессе. В настоящее время чётко показано сходство путей формирования нефросклероза и миокардиального фиброза, лежащего в основе развития хронической сердечной недостаточности. Такое же сходство имеют дезадаптивные изменения сосудистой стенки, определяющие риск многих сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышающийся вследствие ускорения процессов атерогенеза. Более того, индукторы приведенных вариантов развития тканевого фиброза часто также идентичны, и среди них у больных с хроническими

прогрессирующими нефропатиями особенно велико значение компонентов РААС, прежде всего ангиотензина II.

Наряду с гемодинамическими эффектами, в первую очередь системным вазоконстрикторным действием, передающимся и на клубочковые капилляры, ангиотензину II присущи и так называемые негемодинамические, в том числе способность индуцировать дисфункцию эндотелия, а также усиливать локально-почечную экспрессию ТФР-β. Негемодинамической составляющей действия ангиотензина II отводят приоритетную роль в усилении протеинурии, и именно поэтому препараты, блокирующие его образование (ингибиторы АПФ) или взаимодействие с рецепторами 1-го типа (блокаторы рецепторов ангиотензина II), обладают заметными антипротеинурическими свойствами, что определяет их возможности предупреждать ухудшение почечной функции в большей степени, чем свойственный им антигипертензивный эффект. Устраняя последствия повреждающего влияния плазменных белков, попавших в первичную мочу, на эпителиоциты проксимальных канальцев, а также тормозя ТФР-β-зависимые механизмы фиброгенеза, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II значительно уменьшают выраженность тубулоинтерстициального фиброза — фундаментальной составляющей патогенеза ХПН.

Наряду с участием уже упомянутых медиаторов развитие тубулоинтерстициального фиброза во многом определяется активацией эндотелийзависимого звена гемостаза, синтез многих компонентов которого (в частности, ингибитор активатора плазминогена типа 1) прямо зависит от ТФР-β, активируемого в том числе ангиотензином II.

Универсальность органопротективных свойств блокаторов РААС обосновывает единство механизмов дезадаптивного ремоделирования многих органов: почек, миокарда, сосудистой стенки, поражение которых часто взаимообусловлено и сопряжено, что с общебиологической точки зрения позволило сформулировать концепцию кардиоренальных взаимоотношений — кардиоренального синдрома.

Вклад тромбогенеза, в том числе его эндотелийзависимой составляющей, чётко доказанный при сердечно-сосудистых осложнениях: остром коронарном синдроме, остром инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, — в настоящее время подвергается интенсивному изучению в нефрологии. Распространённый тромбоз, вовлекающий в том числе внутрипочечные сосуды, включая уровень микроциркуляции, определяет клинические признаки одного из наиболее распространённых в популяции тромбофилических состояний — антифосфолипидного синдрома, первичного и вторичного, в частности ассоциированного с СКВ.

Антифосфолипидный синдром — один из вариантов тромбофилии, при котором доказана возможность прогностически важного вовлечения почек, один из наиболее постоянных признаков которого — артериальная гипертензия, наблюдающаяся более чем у 80% пациентов и часто имеющая черты злокачественной; у значительной части этих больных к моменту диагностики антифосфолипидного синдрома уже регистрируют стойкое ухудшение почечной функции, хотя почти у трети ему предшествуют эпизоды транзиторной гиперкреатининемии. Связь поражения почёк с антифосфолипидным синдромом подтверждается повышением сывороточного титра АТ к кардиолипину, данными УЗДГ почечных сосудов, указывающими на

грубые нарушения внутрипочечной гемодинамики, а также результатами морфологического исследования ткани почки, полученной при биопсии.

Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом, — яркий пример так называемой сосудистой (ишемической) нефропатии. Этот тип поражения почек также характерен для подавляющего большинства больных узелковым полиартериитом. Выявление признаков ишемической нефропатии у пожилого пациента настоятельно требует обсуждения особого её варианта — ИБП (атеросклеротического стеноза почечных артерий), которая подвергается пристальному изучению.

В настоящее время ИБП преобладает среди причин необратимого ухудшения почечной функции у пожилых и, несмотря на значительно расширившиеся в последние два десятилетия возможности её диагностики и лечения, нередко остаётся нераспознанной вплоть до ТПН, которую именно у этих пациентов могут ускорить часто применяемые лекарственные препараты и диагностические вмешательства (в частности, с использованием рентгеноконтрастных средств).

Показано, что ИБП присуща преимущественно больным с распространённым атеросклерозом, в том числе с осложнёнными его формами: до выявления атеросклеротического поражения почечных артерий пациенты нередко переносят острый инфаркт миокарда, в том числе повторный, транзиторную ишемическую атаку или инсульт, а также разнообразные ангиохирургические вмешательства, в том числе коронароангиопластику. Это заболевание нередко впервые обнаруживают именно при проведении ангиографии, сопряжённой у этих пациентов с высоким риском рентгеноконтрастной нефропатии.

Ведущий клинический признак ИБП — высокая артериальная гипертензия, часто не поддающаяся комбинированной антигипертензивной терапии и почти у половины больных характеризующаяся преимущественным повышением систолического АД. Изолированная систолическая артериальная гипертензия — это и общепопуляционный «почечный» фактор риска: при её наличии вероятность стойкого ухудшения функции почек выше, чем при систолодиастолическом варианте артериальной гипертензии. Названная взаимосвязь может быть, по крайней мере частично, объяснена большей частотой атеросклеротического стеноза почечных артерий при преимущественно повышенном систолическом АД; в свою очередь, у пациентов, страдающих ИБП и изолированной систолической АГ, СКФ оказалась достоверно ниже, чем у больных с систолодиастолической формой.

«Агрессивность» факторов риска: не только АГ, но нарушений обмена липопротеидов, СД 2-го типа, ожирения и часто наблюдающейся у этих пациентов никотиновой зависимости — определяет высокую вероятность фатальных сердечно-сосудистых осложнений при ИБП.

Обосновано своевременное устранение усугубляющих нарушение почечной функции ятрогенных факторов: НПВС, петлевых диуретиков в больших, вызывающих относительную гиповолемию дозах, но в первую очередь ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, часто назначаемых без должного контроля пожилым больным с АГ, ошибочно расцениваемой как эссенциальная.

Улучшение прогноза пациентов с ИБП возможно при применении инвазивных методов реваскуляризации, из которых наибольший опыт на-

коплен в отношении стентирования почечных артерий, возможно, более раннего.

«...В последние десятилетия возникли реальные возможности повседневных открытий примеров вовлечения почек в процесс при всё новых системных или общих заболеваниях...» (Е.М. Тареев), и их проявления часто преобладают в клинической картине болезни. Детально изучены варианты поражения почек при СКВ, узелковом полиартериите и других системных васкулитах, болезни Шёнлейна–Геноха, системной склеродермии, саркоидозе, инфекционном эндокардите. Существенные изменения произошли в понимании проблемы амилоидоза, прежде всего первичного и наследственного его вариантов, в первую очередь амилоидоза при средиземноморской лихорадке (периодическая болезнь).

Вовлечение почек происходит как в связи с естественной эволюцией заболевания, так и вследствие неадекватного или необоснованного применения медикаментозных средств. Наряду с нежелательными явлениями, возникающими в процессе лекарственного лечения, а также при диагностических вмешательствах (рентгеноконтрастная нефропатия) особую проблему продолжает представлять развитие почечной недостаточности при неконтролируемом употреблении лекарственных препаратов, прежде всего анальгетиков. Анальгетическая нефропатия по-прежнему входит в структуру причин ТПН, и с учётом того, что нередко она своевременно не распознаётся, можно утверждать, что реальная частота обусловленного данной хронической нефропатией необратимого ухудшения функции почек весьма существенна.

Чётко идентифицированы группы риска лекарственных поражений почек: это больные СД, с хронической сердечной недостаточностью (стойкая гипоперфузия всегда приводит к увеличению уязвимости почечной ткани), находящиеся в критических состояниях, а также пациенты, страдающие любой хронической болезнью почек, дети и лица пожилого и старческого возраста.

Особую группу хронических нефропатий составляют присущие преимущественно больным пожилого возраста анальгетическая и уратная нефропатии, почечнокаменная болезнь, хронический пиелонефрит, гипертонический нефроангиосклероз и ИБП, которые нередко сочетаются (феномен мультиморбидной старческой почки), что может приводить к более быстрому падению СКФ при исходно отсутствующей гиперкреатининемии.

Участие нефролога в диагностическом и лечебном процессах многопрофильной терапевтической клиники не исчерпывается только предупреждением и лечением «почечных» осложнений различных заболеваний. Число нефрологических синдромов, требующих подробного дифференциального диагноза в связи с большим разнообразием скрывающихся за ними нозологических форм, продолжает увеличиваться. Одну из ключевых проблем нефрологии сегодня представляют острые ситуации, напоминающие клиническую картину БПГН, требующие ургентного лечения, чаще всего в отделениях интенсивной терапии. Она часто бывает связана не только с «классическим» подострым экстракапиллярным ГН, отличающимся наличием типичных «полулуний» во многих почечных клубочках, но также и с системными васкулитами, прежде всего ANCA-ассоциированным микроскопическим полиангиитом, тромботическими микроангиопатиями (анти-

фосфолипидный, гемолитико-уремический синдромы) и холестериновой эмболией внутрипочечных артерий, развивающейся чаще у больных с распространённым атеросклерозом при ангиографии или ангиохирургических вмешательствах вследствие нарушения целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, локализующейся в аорте или непосредственно в почечных артериях. Очевидно, что расшифровка характера почечного процесса, лежащего в основе этих острых ситуаций, иногда диктует применение терапевтической стратегии, отличающейся от общепринятых схем иммуносупрессивной терапии, используемой при классическом быстропрогрессирующем («подостром») ГН, например массивное лечение антикоагулянтами, сеансами повторного плазмафереза.

Неоднократно предпринимались попытки унифицировать подходы к выявлению хронических почечных заболеваний; одной из таких попыток, наиболее широко внедряемой сегодня, стало предложенное Национальным почечным фондом (National Kidney Foundation, США) понятие «хроническая болезнь почек» с выделением на основании величины экскреции альбумина с мочой и степени снижения СКФ нескольких стадий, вплоть до терминальной, требующей заместительной почечной терапии.

Выявление хронической болезни почек в общей популяции позволяет более точно планировать потребность в отдельных методах её лечения, в том числе и заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, постоянный амбулаторный ПД, трансплантация почки). Вместе с тем понятие «хроническая болезнь почек» не должно заменять конкретных нозологических форм, поскольку выявление стойкого снижения СКФ без расшифровки формы поражения почек в качестве первоочередной цели обследования значительно ограничивает возможности лечения и улучшения прогноза, а также предупреждения почечных заболеваний.

Важно то, что представление о хронической болезни почек подразумевает регулярный скрининг её признаков в группах риска, своевременное начало наблюдения этих пациентов нефрологом с адекватной коррекцией осложнений ХПН (прежде всего анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, АГ) ещё до начала заместительной почечной терапии. Так, именно нефрогенная анемия во многом способствует развитию концентрической, а затем эксцентрической гипертрофии и в дальнейшем дилатационного поражения миокарда с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью, что является одним из ключевых факторов, существенно ухудшающих прогноз больных со стойким снижением СКФ независимо от его происхождения. Раннее (на додиализном этапе) лечение анемии комбинацией эпоэтина и препаратов железа с достижением целевых величин гемоглобина ассоциировано со значительно большей продолжительностью жизни на программном гемодиализе.

Уточнение деталей патогенеза анемии при хронической болезни почек позволило экстраполировать их на некоторые другие состояния. Так, при тяжёлой хронической сердечной недостаточности также нередко наблюдают снижение уровня гемоглобина, обусловленное недостаточной продукцией эритропоэтина в условиях стойкой гипоперфузии почечной ткани. Анемия заметно снижает выживаемость таких больных; и результаты ряда клинических работ, проведённых ранее, указывают на положительное прогностическое влияние комбинации эпоэтина с железа [III] гидроксид-

сахарозным комплексом (в настоящее время для более убедительного его обоснования предприняты крупные контролируемые исследования).

В ремоделировании сосудистой стенки при ХПН, способствующем росту риска сердечно-сосудистых осложнений, помимо значительно ускоряющихся при стойком снижении СКФ процессов атеросклероза, играют роль нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Эти нарушения появляются уже при умеренном ухудшении функции почек и достигают максимальной выраженности при ТПН, усугубляясь присоединяющимся вторичным гиперпаратиреозом. Данные обследования больных с ХПН с помощью специальных методов: УЗДГ и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ), позволяющей количественно оценить кальциноз сосудистой стенки, — указывают на возможность одновременного вовлечения большинства сосудистых бассейнов — сонных, коронарных, бедренных артерий. В отличие от лиц с сохранной функцией почек кальциноз может опережать атеросклероз, не будучи при этом одной из стадий последнего. В связи с этим ранняя коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена, как и анемии, наряду с оптимизацией нутритивного статуса, — одна из первоочередных задач длительного ведения пациентов с хронической болезнью почек.

В последние десятилетия нефрология значительно обогатилась результатами взаимодействия с другими областями медицины. Новые диагностические методы, прежде всего визуализирующие: ультразвуковое исследование, в том числе в режиме допплерографии, мультиспиральная КТ, МРТ, а также иммуногистохимический, молекулярно-генетический анализ ткани почки, полученной при биопсии, — дополняемые большим набором диагностических маркёров, определяемых в различных биологических средах, в том числе в моче, существенно изменили тактику обследования пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Улучшения прогноза нефрологического больного сегодня удаётся добиться во многом благодаря новым терапевтическим стратегиям; при этом источником многих из них стали другие отрасли медицины: онкология, трансплантология и гематология (цитостатики), кардиология (антикоагулянты, антигипертензивные и антигиперлипидемические препараты), эндокринология (пероральные сахароснижающие препараты, инсулинсенситайзеры). Оценку эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов, в том числе принципиально новых, например моноклональных АТ к провоспалительным и профиброгенным цитокинам, и блокаторов рецепторов к ним в нефрологической практике осуществляют с учетом общепринятых принципов доказательной медицины, обоснованность применения которых весьма демонстративна, несмотря на всё ещё существующее представление о «редкости» хронических болезней почек, затрудняющее проведение контролируемых исследований.

Трудно представить разделы внутренних болезней, которые не имели бы хорошо очерченных и сохраняющих актуальность нефрологических аспектов. Объединение усилий специалистов различных отраслей, в том числе фундаментальных, определяет перспективы решения многих проблем нефрологии (например, предотвращение уремии), как и клиники внутренних болезней в целом.

Глава 2
Проблемы нефрологии в общей врачебной практике

РОЛЬ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НЕФРОЛОГИЧЕСКОМУ БОЛЬНОМУ

Особенность большинства диффузных заболеваний почек — бессимптомное начало и прогрессирующее течение. Следствием этого является поздняя диагностика. Нередко при первой консультации нефролог констатирует уже хронический патологический процесс в почках, в том числе с признаками нарушения их функций. Самостоятельно обратиться к врачу такого больного побуждают:

- гематурия (в 15% случаев — признак опухоли мочевыводящей системы);
- отёки (нефротический, острый нефритический синдромы);
- артериальная гипертензия (признак развития патологического почечного процесса, проявление активности нефропатии, один из симптомов ХПН);
- признаки сердечной недостаточности при почечной АГ, ХПН, анемии.

В большинстве случаев врачом первого контакта для больного служит врач, оказывающий первичную медицинскую помощь; на сегодняшний день это участковый терапевт, ориентированный на активное обращение пациента в связи с болезнью. Следовательно, первое посещение врача далеко не всегда совпадает с дебютом болезни — чаще в ходе обследования выявляется обострение или даже финал нефропатии.

Трудности своевременной диагностики возникают и в связи с неспецифичностью ряда жалоб пациентов, что приводит к неправильной их трактовке. Так, впервые предъявленные пациентом и обусловленные ХПН жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение массы тела, диспепсические явления, признаки анемии направляют врача прежде всего на поиск онкологического заболевания. Кроме того, ряд ранних признаков болезни, таких как никтурия при интерстициальном нефрите, пациенты не воспринимают и не оценивают как отклонение от нормы. Помимо первичных болезней почек (пиелонефрит, нефрит), существует ряд заболеваний с яркой клинической картиной, при которых возможно поражение почек (ревматоидный артрит, СД, васкулиты, нагноительные заболевания, подагра и др.). Отсутствие динамического контроля функций почек у этой категории пациентов также отдаляет необходимое патогенетическое лечение.

В результате за последние годы резко возросло количество пациентов с ТПН, нуждающихся в заместительной терапии. Претерпела изменения и структура больных с ХПН: первичные почечные заболевания, которые ещё недавно рассматривались в качестве основных причин, уступают место СД, АГ, с которыми постоянно сталкивается врач первичного звена системы оказания медицинской помощи. Среди других причин ХПН заметное место стали занимать широко распространённые сегодня обструктивные заболевания мочевыделительной системы (камни мочевых путей, гиперплазия простаты) и лекарственные нефропатии. Самолечение, бесконтрольный приём НПВС и ненаркотических анальгетиков (особенно композитных препаратов — смесей анальгетиков с кофеином и кодеином) пациентами с исходно сниженной почечной перфузией (в пожилом возрасте, при сердечной недостаточности, длительном приеме мочегонных и др.) приводит к развитию интерстициального нефрита. Заместительная терапия больных с ТПН сопровождается хорошо известными социальными и экономическими проблемами (недостаточностью мест для гемодиализа, высокой стоимостью технического и лекарственного обеспечения экстракорпоральных методов лечения, трудностями подбора донора для трансплантации почки), поэтому чрезвычайную актуальность приобретают действенная профилактика и раннее выявление почечных заболеваний.

На сегодняшний день профилактика и ранняя диагностика заболеваний почек — это оптимальный путь помощи данной популяции больных. Современная научная концепция профилактики заключается в своевременном выявлении и устранении факторов риска, связанных с возникновением и прогрессированием заболеваний, что возможно только при активном динамическом наблюдении пациентов.

Таким образом, принцип оказания помощи нефрологическому больному, основанный на первично активном обращении пациента в связи с уже развившейся болезнью, ведёт к поздней диагностике и несвоевременному оказанию специализированной медицинской помощи (консультации нефролога в амбулаторных, а при необходимости и в стационарных условиях). Пациент в традиционной системе «врач — больной» пассивно ждёт лечения и не всегда строго выполняет рекомендации. Участковый терапевт тщательно наблюдает пациента только в период болезни (обострения), при этом многие больные в период последующих обострений непосредственно обращаются к специалисту (нефрологу). Отсутствует полноценная преемственность между участковым терапевтом и нефрологом поликлиники, диагностического центра и особенно стационара. В ряде случаев участковый терапевт не имеет подробной и всесторонней информации о нефрологическом диагнозе и проводимом лечении курируемого пациента.

Реформа здравоохранения Российской Федерации включает мероприятия поэтапного перехода к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача), который тесно контактирует с узкими специалистами, координируя совместные действия.

Обобщённые данные свидетельствуют о том, что важнейшие меры, позволяющие уменьшить число заболеваний и их тяжесть, — это те, в осуществлении которых принимает участие сам пациент и которые усиливают чувство ответственности пациента за собственное здоровье и здоровье членов своей семьи. Каждый контакт семейного врача с пациентом (кон-

сультирование) должен включать вопросы, изучающие отношение пациента к состоянию своего здоровья. Наиболее эффективна консультация, в которой пациент принимает активное участие, в том числе на этапах диагностики и планирования лечения. Совместно принятое решение и разработанный план действий (профилактических, диагностических, лечебных) должен учитывать социальные и экономические условия жизни пациента. Приверженность к профилактическим и терапевтическим мероприятиям со стороны пациента значительно повышается, если ему дают не стандартные, а адаптированные к его индивидуальным особенностям рекомендации, касающиеся не только лечения развившейся болезни (нефропатии), но и способов устранения факторов риска. Необходимо повышать престижность здорового образа жизни.

Маркетинговое медико-социологическое исследование в одной из поликлиник Москвы показало довольно высокую готовность населения трудоспособного возраста к участию в профилактических мероприятиях. Эффективными источниками и формами получения информации о здоровье и путях его сохранения, по мнению респондентов, служат как общепринятые информационные технологии санитарно-просветительского направления (лекции, беседы, памятки, стенды и др.), так и новые технологии (рубрика «Вопрос—ответ» в местной газете или на местном кабельном телевидении и особенно «Школы здоровья»). При этом почти половина (46,1%) опрошенных пациентов проявили желание обучаться в «Школе здоровья». Групповое общение уменьшает психологическое напряжение, обеспечивает поддержку, улучшает качество жизни и прогноз заболевания, повышает приверженность к профилактическим мероприятиям.

Ранний признак большинства нефропатий — мочевой синдром. Длительное время (месяцы, иногда годы) умеренная протеинурия, микрогематурия, асептическая лейкоцитурия не влияют на самочувствие пациента. Больной, не подозревая о наличии развивающегося заболевания, продолжает вести привычный (не всегда адекватный, а иногда, напротив, отрицательно влияющий на течение нефропатии) образ жизни. Определённое значение в ранней диагностике заболеваний почек имеет проведение стандартного обследования всех здоровых лиц один раз в год, что подтверждено практикой диспансеризации в нашей стране и зарубежной общей врачебной практикой. Несомненно, раннее выявление заболеваний мочевыделительной системы и своевременная патогенетическая, а при возможности и этиотропная терапия увеличивают выживаемость, улучшают качество жизни пациентов.

ЗАДАЧИ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Семейный врач должен знать и контролировать функции почек при различных состояниях организма, внимательно наблюдать за течением заболеваний, отслеживать экзогенные воздействия, при которых риск развития поражения почек особенно высок.

Возраст

Необходимо учитывать инволютивные изменения «нормально» стареющей почки:

- склероз нефронов с уменьшением массы почек;
- снижение скорости почечного кровотока;

- уменьшение СКФ;
- нарушения канальцевого транспорта веществ.

Старческая почка, работающая в режиме снижения интенсивности метаболических процессов, тем не менее в состоянии выполнять свою основную функцию — поддержание гомеостаза. Однако ряд факторов, таких как несвоевременное лечение инфекционных заболеваний, недостаточная коррекция АГ, гиповолемия, доза лекарственных средств (ЛС), неадекватная функциональным резервам почек в конкретном возрасте, может привести к необратимым нарушениям функций почек. Семейный врач должен сопоставлять данные обследования с возрастом пациента; прежде всего это относится к оценке состояния функций почек, которое во многом определяет терапевтическую тактику, выбор лекарственных препаратов и их дозу.

D.W. Cockroft и M.N. Gault в 1976 г. предложили формулу для расчёта СКФ в зависимости от возраста, пола и массы тела:

$$\text{СКФ (мужчины)} = (140 - \text{возраст в годах}) \times m \times 88/72 \times K,$$

где K — содержание креатинина в крови, мкмоль/л, m — масса тела, кг;

$$\text{СКФ (женщины)} = 0{,}85 \times \text{СКФ (мужчины)}.$$

К специфическим изменениям «старческой почки» относят прогрессирующий ангионефросклероз, который способствует более лёгкому присоединению пиелонефрита.

После 60 лет с каждым десятилетием неуклонно возрастает риск развития инфекции мочевых путей (ИМП) как у женщин, так и (преимущественно) у мужчин вследствие ряда причин:

- нарушений уродинамики и гемодинамики в почках;
- снижения иммунитета;
- метаболических расстройств;
- нарушений гигиенических норм и др.

Существуют ещё два возрастных «пика» заболеваемости пиелонефритом, связанных с полом, требующих особого контроля со стороны семейного врача: ранний детский возраст у девочек, детородный возраст у женщин (страдают беременные и родильницы).

У пожилых лиц с распространённым (поражение сонных артерий, артерий нижних конечностей и др.) и осложнённым (инфаркт миокарда и мозговой инсульт в анамнезе) атеросклерозом появление АГ, резистентной к ранее эффективной гипотензивной терапии, может свидетельствовать об атеросклеротическом стенозе почечных артерий (ИБП). Диагноз в амбулаторных условиях может быть подтверждён аускультацией почечных артерий и УЗДГ. Пациенты нуждаются в консультации нефролога для решения вопроса о необходимости применения инвазивных методов обследования, возможности и целесообразности реваскуляризации или проведении консервативной терапии (отмена ингибиторов АПФ, назначение антагонистов кальция и др.).

Беременность

Нередко в период беременности впервые диагностируют уже хроническое заболевание или врождённую аномалию почек. При систематическом наблюдении семейного врача эта ситуация исключена, и к моменту беременности врач полностью информирован о состоянии здоровья будущих

родителей. У здоровой женщины на фоне физиологических изменений (увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, задержка натрия и воды, умеренная изолированная протеинурия, гипотония в I и II триместре беременности) после 20-й недели возможно развитие «нефропатии беременных». К факторам риска нефропатии беременных относят:

- первые роды;
- слишком юный или значительный возраст первородящей;
- многоплодную беременность;
- вредные привычки (курение);
- отягощённую наследственность по развитию нефропатии беременных.

Эта категория женщин должна быть под строгим наблюдением.

Беременность — фактор риска гестационного пиелонефрита, который чаще развивается на фоне заболеваний почек и мочевых путей, бактериурии, интеркуррентных очагов воспаления и нарушения уродинамики (узкий таз, многоплодная беременность и др.). Преимущественно гестационный пиелонефрит развивается на сроке беременности 20–40 нед. Женщина, перенёсшая пиелонефрит во время беременности, должна обязательно наблюдаться и после родов.

Вопрос о возможности иметь ребёнка для женщины с хроническим заболеванием почек решается коллегиально совместно с нефрологом, гинекологом и с привлечением специализированной медико-генетической службы.

Эссенциальная артериальная гипертензия

Эта патология часто встречается в общей врачебной практике. Системная артериальная гипертензия («почечный яд», по определению Е.М. Тареева), повышая внутриклубочковое давление и вызывая гиперфильтрацию, ускоряет развитие нефросклероза.

Задачи врача при подборе антигипертензивной терапии в амбулаторных условиях — достижение целевого уровня давления (<140/90 мм рт.ст.), снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ГБ целесообразно определение микроальбуминурии, отражающей состояние микрососудистого русла почек. Обнаружение микроальбуминурии можно считать индикатором возможных нарушений в сердечно-сосудистой системе и поражений почек, требующих жёсткого контроля величины АД и показателей функций почек.

Нарушения обмена мочевой кислоты

У трети пациентов с нарушением пуринового обмена, особенно с отягощённой наследственностью (наличие в семье пробанда больных подагрой, с ИБС, ожирением, АГ, атопическими состояниями), развиваются нефролитиаз, острые мочекислые кризы, интерстициальный нефрит, которому сопутствуют АГ и ХПН. Развитие гиперурикемии происходит после повреждения почек, возникающего вследствие иногда длительно протекающей компенсаторной гиперурикозурии, на фоне избыточного образования мочевой кислоты в организме.

Врач при сборе анамнеза должен выявлять и устранять возможные причины вторичной гиперурикемии: применение тиазидовых мочегонных, воздействие свинца, кадмия и др. У лиц с отягощённой наследственностью, метаболическими расстройствами и АГ целесообразно проведение исследования пуринового обмена (содержание мочевой кислоты в сыворот-

ке крови и моче). При обнаружении гиперуркемии или гиперурикозурии показано проведение УЗИ почек, а также исследование функций почек: определение относительной плотности мочи в утренней порции и пробе по Зимницкому, соотношения дневного и ночного диуреза, содержания креатинина в сыворотке крови. В амбулаторных условиях следует рекомендовать диету с ограничением употребления пуринов, а при неэффективности совместно с нефрологом назначить ЛС, контролирующие пуриновый обмен (прежде всего аллопуринол).

Сахарный диабет (пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз)

В последние годы СД по потребности больных в гемодиализе и трансплантации почек занимает первое место среди прочих причин терминальной ХПН. В качестве факторов риска развития ДН выступают:

- неудовлетворительная компенсация углеводного обмена;
- длительность диабета более 5 лет;
- отягощённая наследственность по АГ;
- гиперфильтрация в почках;
- гиперлипидемия и дислипидемия.

У пациентов с длительно протекающим СД 1-го и 2-го типа необходимо определять микроальбуминурию (с помощью тест-полосок), как ранний, доклинический (до появления протеинурии, определяемой традиционным методом) признак поражения почек. Обнаружение микроальбуминурии считается показанием к проведению нефропротективной терапии: назначению ингибиторов АПФ независимо от величины АД и консультации нефролога. Необходим более жёсткий контроль уровня гликемии.

Ожирение

Гормон лептин, продуцируемый жировыми клетками, способствует повышению АД и прогрессированию патологических изменений почек, снижению эффективности антигипертензивной терапии. После уточнения генеза ожирения (при необходимости совместно с эндокринологом) показана программа немедикаментозного лечения (малокалорийная диета, дозированные физические нагрузки), при неэффективности — лекарственная терапия (например, применение ингибитора кишечной липазы — орлистата).

Гиперлипидемия приводит к отложению липидов в структурах клубочков и стимулирует процессы нефросклероза. Назначение препаратов, снижающих содержание липидов в крови (предпочтительно статинов), целесообразно при неэффективности диеты с ограничением холестерина и животных жиров и отсутствии противопоказаний.

Оксалатурия, фосфатурия (интерстициальный нефрит, нефролитиаз)

При повышенном содержании солей в разовой порции мочи показаны:

- более детальное исследование солевого состава мочи;
- УЗИ почек и мочевого пузыря с целью обнаружения конкрементов, определения их локализации и размеров;
- исследования, направленные на исключение обструкции мочевых путей, что является показанием к срочной консультации уролога.

В амбулаторных условиях при отсутствии обструкции мочевых путей назначают обильный питьевой режим, соответствующую диету для изменения pH мочи, фитотерапию. К факторам риска образования камней в почках относят:

- отягощённый семейный анамнез;
- частые смены климатических условий и образа питания;
- избыточное употребление в пищу продуктов, содержащих пурины, фосфаты, оксалаты;
- малый объём потребляемой за сутки жидкости;
- значительную потерю жидкости внепочечным путём;
- излишнюю прибавку массы тела.

Ревматические заболевания

СКВ, системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит), ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, склеродермия — эти заболевания не относятся к заболеваниям почек, однако нефропатия, развивающаяся в большинстве случаев на их фоне, определяет серьёзность прогноза. Наблюдение и контроль данной категории пациентов должны осуществляться совместно с ревматологом.

Опухоли

При обнаружении нарушения функций почек необходимо исключить паранеопластический нефрит и амилоидоз, которые развиваются при:

- бронхогенном раке лёгких;
- раке паренхимы почки;
- злокачественных новообразованиях кишечника;
- опухолях яичников;
- лимфогранулематозе;
- миеломной болезни.

Инфекция

В развитии острого нефрита сохраняет значение β-гемолитический стрептококк, в связи с чем необходим клинико-лабораторный контроль состояния почек через 10–20 дней после перенесённой инфекции носоглотки. В настоящее время возрастает роль вирусов в развитии гломерулонефритов, особенно HBV- и HCV-инфекций, ассоциированных с криоглобулинемией, ВИЧ-инфекции. Известно, что развитие амилоидоза почек часто наблюдается на фоне нагноительных процессов (бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит). Различные клинические варианты поражения почек (нефрит, амилоидоз) могут возникать при паразитарных инвазиях, инфекционном эндокардите, туберкулёзе, сифилисе.

Наиболее частыми возбудителями неосложнённой инфекции мочевых путей (ИМП) служат грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, протей и др.), реже — стафилококки и энтерококки. В развитии осложнённого пиелонефрита (на фоне нарушений уродинамики, в условиях иммунодефицита и метаболических расстройств) возрастает роль грамположительной микрофлоры: у 20% пациентов обнаруживают микробные ассоциации, резистентные к антибактериальной терапии. Формированию полирезистентных форм микроорганизмов способствует бесконтрольное и бессистемное применение антибактериальных средств. Своевременное выявление и устранение факторов, усугубляющих течение заболеваний, предупреждает развитие ИМП и повышает эффективность антибиотиков при осложнённом течении инфекций. Коррекция терапии, проводимая совместно со специалистами, создание «стационаров на дому» позволят сократить число госпитализаций и уменьшить риск развития внутрибольничных инфекций, среди которых 40% приходится на инфекцию мочевых путей.

Бессимптомная бактериурия

Исследование на скрытую бактериурию проводят у взрослых (особенно у пожилых людей) при планировании урологической операции и у беременных женщин в I триместре беременности. Лечение бактериурии до оперативного вмешательства снижает риск инфекционных послеоперационных осложнений. Антибактериальная терапия при выявлении бессимптомной бактериурии у беременных снижает риск развития острого пиелонефрита и преждевременных родов.

Приём лекарств

Лекарственные препараты могут быть причиной острого и хронического нефрита, интерстициального нефрита и ОПН, особенно в случаях полипрагмазии — одновременного употребления большого количества лекарств. Особенно опасны для развития заболеваний почек следующие группы препаратов:

- НПВС;
- наркотические и ненаркотические анальгетики;
- антибиотики;
- сульфаниламиды;
- тиазидовые мочегонные (при нарушении пуринового обмена);
- препараты, содержащие золото («золотая нефропатия»);
- рентгеноконтрастные вещества;
- вакцины, сыворотки и др.

Так, назначая НПВС конкретному пациенту, врач должен учитывать факторы риска лекарственного поражения почек:

- пожилой возраст;
- гиповолемию (в том числе на фоне мочегонных);
- сердечную недостаточность;
- артериальную гипертензию;
- заболевания печени;
- алкоголизм;
- состояние после оперативного вмешательства.

Профессиональные воздействия

Ионизирующая радиация, соединения бензола, органические растворители, тяжёлые металлы (ртуть, свинец, медь и др.), а также алкоголь (алкогольный нефрит) — реальные факторы поражения почек.

Наследственность

Наличие малых аномалий развития в количестве более пяти у пациента требует исключения наследственных форм поражения почек (нефрит, аномалии развития почек, почечных сосудов).

В ряде случаев имеется отягощённый семейный анамнез по заболеваниям почек (наследственный нефрит, амилоидоз, почечнокаменная болезнь, поликистоз почек и др.), периодической болезни (наследственный амилоидоз), подагре, СД, АГ. В амбулаторной практике возможно применение анкеты, разработанной в клинике терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, для определения риска поражения почек соединениями мочевой кислоты, в том числе у молодых членов семьи: например, при наличии в семье пробанда случаев подагры, АГ, ожирения, атопических заболеваний (бронхиальная астма, вазомоторный ринит, мигрень, нейродермит и др.).

ФУНКЦИИ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В СИСТЕМЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

КОНТРОЛЬ ЗА СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ВСЕХ ЧЛЕНОВ КУРИРУЕМОЙ СЕМЬИ

Контроль осуществляют с обязательным включением клинического анализа мочи (в среднем 1 раз в год).

При первичном контакте с пациентом важен тщательный сбор анамнеза:

- перенесённые заболевания, в том числе инфекции, травмы, оперативные вмешательства;
- наследственность;
- опыт лекарственной терапии (переносимость);
- экзогенные (профессиональные) воздействия;
- отношение к курению, алкоголю, наркотикам;
- образ жизни семьи (питание, спорт и др.);
- семейные приоритеты и традиции, в том числе религиозные;
- внутрисемейные отношения.

Программа первичного обследования должна определяться полученными данными анамнеза и общего статуса. При выявленной АГ необходимы измерение величины АД на руках (обеих) и ногах, аускультация почечных артерий, УЗИ почек. Выявленное при сборе акушерско-гинекологического анамнеза наличие повторных выкидышей требует исключения антифосфолипидного синдрома с поражением почек. При отягощённой наследственности, метаболических расстройствах, ожирении целесообразно биохимическое исследование крови, направленное на определение параметров белкового, жирового, углеводного, пуринового обмена. При обнаружении отклонений данных лабораторных исследований от нормы план обследования расширяется.

ВЫЯВЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТА РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Для оценки суммарного риска развития заболеваний почек необходимы данные:

- о возрасте пациента;
- анализа родословной (наличие отягощённой наследственности);
- в пользу наличия у пациента малых аномалий развития;
- о гинекологическом статусе женщины;
- о болезнях и состояниях пациента, которые могут протекать с поражением почек;
- указывающие на возможные экзогенные воздействия (инфекции, лекарства, алкоголь, профессиональные вредности);
- характеризующие образ жизни пациента (избыточное питание, гиподинамия и др.).

СТРОГОЕ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛИЦАМИ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО РАЗВИТИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Такая мера служит для обнаружения доклинических признаков нефропатий (микроальбуминурия при СД и гипертонической болезни, генетические маркёры у членов семьи пациента с периодической болезнью), своевременного выявления ранних клинических и лабораторных симптомов

(мочевой синдром, снижение относительной плотности мочи, никтурия, артериальная гипертензия и др.).

Кратность и объём динамического клинико-лабораторного контроля определяются характеристикой группы риска и состоянием здоровья пациента.

КОНТРОЛЬ И НИВЕЛИРОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Эти меры включают:

- сотрудничество врача общей практики и узких специалистов (нефрологов);
- снижение массы тела;
- адекватную антигипертензивную терапию;
- снижение уровня липидов в крови;
- компенсацию углеводного обмена;
- санацию очагов инфекции;
- исключение нефротоксичных препаратов;
- устранение влияния токсических воздействий (алкоголь, свинец) и др.

Целесообразно составлять дневники, отражающие динамику параметров факторов риска (после соответствующего обучения, проводимого индивидуально или в «Школе»), заполняемые пациентом и контролируемых врачом. При тяжёлом состоянии пациента обучение проходят ближайшие его родственники. Одиноким пациентам помогают обученные медицинские сёстры. В осуществлении профилактической программы, особенно той её части, которая касается изменения образа жизни (отказ от курения, употребления алкоголя, снижение массы тела), важны сотрудничество и помощь всех членов семьи.

ОБУЧЕНИЕ ПРИНЦИПАМ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ И ФОРМИРОВАНИЕ ОТВЕТСТВЕННОГО ОТНОШЕНИЯ К СОБСТВЕННОМУ ЗДОРОВЬЮ

При выявлении признаков поражения почек и отсутствии возможности в амбулаторных условиях уточнить этиологическую и нозологическую форму нефропатии показана консультация нефролога и/или госпитализация, предпочтительно в нефрологическое отделение стационарной больницы.

СВОЕВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПРОЦЕССА

Выделяют основные факторы прогрессирования нефропатии, утяжеляющие течение болезни и состояние больного.

- Гемодинмические нарушения (системная артериальная гипертензия, внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация).
  - Цель для врача общей практики — постепенно достичь в привычных для пациента амбулаторных условиях целевых значений величины АД (<130/80 мм рт.ст.) с помощью комбинированной антигипертензивной терапии с использованием препаратов разных классов и обязательным включением ингибиторов АПФ. Многоцентровые клинические исследования, в частности *AIPRI, REIN, MICRO-HOPE*, показали, что длительный приём ингибиторов АПФ тормозит как развитие, так и прогрессирование ХПН, удлиняя «додиализный» пе-

риод. При этом нефропротективный эффект ингибиторов АПФ зависит не только от антигипертензивного действия — препараты этой группы снижают внутриклубочковую гипертензию, блокируют синтез ангиотензина II, препятствуют нефросклерозу.

- Протеинурия >1–2 г/сут оказывает повреждающее действие на канальцы и интерстиций, вызывая воспаление и тубулоинтерстициальный склероз.
  - При протеинурических нефропатиях показано назначение препаратов, снижающих потерю белка с мочой: ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина на фоне низкосолевой диеты (<5 г/сут). Обсуждается антипротеинурический эффект препаратов из группы недигидропиридиновых антагонистов кальция, группы верапамила и возможность их сочетания с ингибиторами АПФ (потенцирование нефропротективного эффекта и нивелирование способности ингибиторов АПФ снижать СКФ).
  - Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (при отсутствии противопоказаний) должны назначаться всем пациентам с хроническими прогрессирующими «протеинурическими» заболеваниями почек как на фоне АГ, так и при нормальной величине АД.
- Метаболические нарушения.
  - Врач общей практики при необходимости совместно с узкими специалистами должен добиваться коррекции содержания липидов (гипохолестериновая диета, статины), сахара (сахароснижающие средства) и мочевой кислоты (диета с ограничением пуринов, аллопуринола) в сыворотке крови, предупреждая развитие метаболического синдрома.
- Применение ЛС.
  - Приём пациентом с хроническим заболеванием почек определённого лекарственного препарата, его доза и продолжительность курса лечения должны быть строго оговорены с врачом.
- Очаги инфекции.
  - Контроль состояния полости рта, носоглотки, мочеполовой системы больного, а при необходимости и незамедлительная санация очагов инфекции с выбором максимально щадящих терапевтических средств очень важны для борьбы с интеркуррентной инфекцией.
- Табакокурение.
  - Доказаны отрицательное влияние курения на течение патологического процесса в почках и польза от прекращения курения, в том числе с помощью «заместительной» терапии (жевательные резинки, пластыри, содержащие никотин). Борьба с табакокурением также служит важным профилактическим подходом к решению проблемы прогрессирования нефропатии.

СВОЕВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ АКТИВНОСТИ (ОБОСТРЕНИЯ) ХРОНИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

Это возможно при активном динамическом клинико-лабораторном контроле состояния пациента. Объём и кратность осмотров должны быть согласованы с нефрологом и зависят от характера патологического процесса в почках и тяжести состояния пациента (не реже 1 раза в 3 мес). Проведение в амбулаторных условиях контрольных клинических (определение

массы тела, диуреза, измерение величины АД) и лабораторных исследований (клинический анализ мочи и крови, биохимический анализ сыворотки крови с определением белковых фракций, холестерина, креатинина, калия) позволит выявить основные признаки активности, к которым относят:

- острый нефритический синдром;
- нефротический синдром;
- нарастание протеинурии и гематурии;
- резкое повышение АД;
- быстрое нарастание концентрации креатинина при нормальных размерах почек;
- повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Доказанная активность почечного процесса — показание к консультации нефролога с целью коррекции терапии.

КОНТРОЛЬ ЗА ПРОВЕДЕНИЕМ НЕМЕДИКАМЕНОЗНОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НЕФРОПАТИЙ

Болезнь почек, особенно в пожилом и старческом возрасте, редко бывает единственной у данного пациента. Нефропатия может быть одним из проявлений системного заболевания (СКВ, васкулиты и др.) или «второй» болезнью (пиелонефрит при нефролитиазе). Заболевания почек могут сочетаться с заболеваниями других органов и систем (ИБС, бронхиальная астма и др.). Причинно-следственные связи при наличии у пациента нескольких заболеваний сложны и неоднозначны. Однако именно патология почек, существующая исходно или присоединившаяся, нередко определяет прогноз заболевания и служит поводом для существенной коррекции медикаментозной терапии. В результате схема лечения должна учитывать все имеющиеся у пациента заболевания, а также характер взаимодействия одновременно назначаемых ЛС.

Своевременное и радикальное лечение, направленное прежде всего на устранение причинного фактора, приводит к уменьшению выраженности и даже обратному развитию нефропатии. Так, устранение обструкции мочевых путей уменьшает риск обострения хронического пиелонефрита; адекватная коррекция гликемии при СД замедляет прогрессирование ДН. Проявления нефрита и вторичного амилоидоза, которые развиваются при подостром инфекционном эндокардите, могут быть полностью ликвидированы при назначении адекватной антибактериальной терапии.

Диету нужно подбирать строго индивидуально, учитывая количество теряемого белка, степень сохранности функций почек, наличие или отсутствие отёчного синдрома и АГ, сопутствующие заболевания. Рекомендации относительно диеты должны быть конкретными и понятными для пациента с указанием суточного потребления белков, жиров и углеводов (при СД). Пациент должен иметь таблицу содержания белков, жиров и углеводов, калия, кальция и фосфора в 100 г наиболее часто потребляемых продуктов.

При нефротическом синдроме (НС) суточное потребление белка должно составлять около 1 г/кг массы тела. При ХПН количество белка ограничивают в зависимости от степени нарушения функций почек — от 0,8 до 0,6 г/кг массы тела (60–40 г/сут) соответственно. При ТПН снижение потребления белка до 0,3 г/кг массы тела (20 г/сут) должно сопровождаться назначением кетоаналогов незаменимых аминокислот с целью преду-

преждения распада собственного белка. При гиперлипидемии необходимо уменьшить потребление жира и насыщенных жирных кислот с пищей. Отёки (особенно быстро нарастающие) и артериальная гипертензия — показания к ограничению соли. С целью сохранения вкусовых качеств пищи можно добавлять специи в небольших количествах. При нормальном диурезе, особенно при ХПН в стадии полиурии, резкое снижение потребления поваренной соли нецелесообразно.

При отсутствии противопоказаний полезны дозированные физические нагрузки, пешие прогулки.

Лекарственная терапия должна быть обоснована. Лечение глюкокортикоидами и цитостатиками осуществляется строго по рекомендации нефролога, который определяет показания, дозировку, режим приёма и его длительность, схему увеличения или снижения дозы, обосновывает отмену препарата. ВОП должен знать возможные побочные реакции применяемых пациентом препаратов, контролировать клинические и лабораторные параметры, на которые ЛС могут оказывать влияние, предупреждать и своевременно выявлять осложнения терапии.

При небольших отёках можно ограничиться фитотерапией, которую назначает врач, так как влияние отдельных трав на почки неоднозначно. При наличии признаков гиповолемии у пациентов с НС и выраженными отёками назначать мочегонные следует с крайней осторожностью, чтобы не снизить уменьшенный объём циркулирующей крови (ОЦК) до критического уровня, что может повлечь развитие ОПН. При ХПН мочегонным препаратом выбора служит фуросемид; назначение гидрохлоротиазида (гипотиазида*) и спиронолактона (верошпирона*) противопоказано.

Применение ингибиторов АПФ должно осуществляться под контролем уровня креатинина и калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с ХПН. Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности и двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе почечной артерии единственной почки.

При назначении аналогов эритропоэтина (эпоэтин альфа) возможно развитие или нарастание АГ, что в ряде случаев требует усиления антигипертензивной терапии.

В каждом конкретном случае доза лекарственного средства должна определяться возрастом пациента и состоянием функций почек. Приверженность к лечению — основа эффективности проводимых терапевтических мероприятий. Пути повышения приверженности к терапии:

- постоянный контакт врача и пациента;
- возможность больного своевременно сообщать врачу об изменениях своего состояния на фоне приёма ЛС;
- назначение пролонгированных форм лекарственных препаратов (работающим пациентам).

При выборе лекарственного средства необходимо учитывать социальный и экономический статус семьи. Приверженность к лечению повышается при заинтересованности и поддержке пациента со стороны родственников.

КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Для оценки функций почек определяют содержание креатинина крови и относительную плотность мочи в утренней порции и пробе Зимницкого. Частота измерения показателей функций почек зависит от характера по-

чечной патологии (темпы прогрессирования) и состояния больного. Обученный пациент (или член его семьи, медицинская сестра, врач общей практики) должен вести дневник самоконтроля, в котором фиксируют:

- показатели АД;
- значения массы тела;
- выраженность отёков;
- соотношения выпитой за сутки жидкости и выделенной за этот же период мочи;
- характер распределения объёма мочи, выделенной в дневное и ночное время, и др.

При ухудшении состояния проводят внеочередной клинико-лабораторный контроль.

При впервые выявленном повышении содержания креатинина в крови у пациента с хронической прогрессирующей болезнью почек следует проводить дифференциальный диагноз между активностью нефропатии и развитием ХПН (при необходимости — в условиях нефрологического стационара). Это чрезвычайно важно, так как в случае обострения патологического процесса в почках применение активной патогенетической терапии позволяет улучшить (иногда восстановить) функции почек.

ПОДДЕРЖАНИЕ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Организация лечебных мероприятий и ухода на дому должна быть направлена на замедление темпов прогрессирования ХПН. В первую очередь это касается устранения АГ — основного фактора прогрессирования. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина сохраняют своё нефропротективное действие при умеренном нарушении функций почек. Назначение этих групп препаратов в условиях ХПН требует тщательного контроля содержания креатинина и калия в сыворотке крови. Для повышения безопасности лечения при ХПН рекомендуют уменьшать дозу ингибиторов АПФ в зависимости от степени нарушения функции почек и использовать те препараты, которые преимущественно выводятся печенью (рамиприл, фозиноприл). Важен и кардиопротективный эффект ингибиторов АПФ, так как в условиях нарушенных функций почек риск развития или обострения сердечно-сосудистых заболеваний резко возрастает. При выраженной ХПН и невозможности определить указанные показатели в амбулаторных условиях целесообразно заменить ингибиторы АПФ другими антигипертензивными препаратами (антагонисты кальция, мочегонные и др.). ВОП должен помочь пациенту адаптироваться к трудноперенос имой малобелковой диете.

Важно предупредить и своевременно устранить факторы, усугубляющие нарушения функций почек:

- снижение объёма циркулирующей крови при массивной терапии мочегонными, значительном ограничении соли с пищей, диарее и др.;
- сердечную недостаточность, ведущую к снижению почечного кровотока;
- инфекционные заболевания;
- нефротоксическое действие ЛС на фоне снижения выделительной функции почек;
- АГ.

Для улучшения качества жизни больного необходимо бороться с основными проявлениями ХПН следующими способами:

- предупреждать и уменьшать выраженность уремической интоксикации (малобелковой диетой, применением энтеросорбентов, сифонными клизмами);
- корректировать водно-электролитные нарушения и ацидоз;
- лечить анемию (борьба с кровопотерями, назначение препаратов железа и фолиевой кислоты, эритропоэтина).

Дозы и схема введения эритропоэтина должны быть согласованы с нефрологом. Родственников, проживающих совместно с больным, необходимо информировать о возможных изменениях как соматического, так и психического статуса пациента с ХПН и обучить приёмам общения и поведения.

Улучшение качества жизни хронического больного — это не только облегчение страданий, но и восстановление трудоспособности, социальная реабилитация (значимость для общества и семьи). В связи с этим семейный врач в своей практике решает не только клинические, но и психологические и социальные вопросы. Главными союзниками семейного врача в решении этих проблем должны быть члены семьи пациента. Именно семейный врач вместе с семьёй пациента должны помочь ему принять хроническую болезнь, научиться жить с ней в новых, полных ограничений условиях. Желательно максимально долго сохранять профессиональную трудоспособность больного, если условия труда не влияют отрицательно на течение нефропатии (учащая простудные заболевания, токсические воздействия и др.). В функции семейного врача (совместно с органами социального обеспечения) входит организация помощи по уходу за одиноким хроническим больным.

Сотрудничество и постоянная совместная работа семейного врача, нефролога, пациента и членов его семьи — основа успеха профилактики, лечения и улучшения прогноза болезней почек.

Глава 3
Основы анатомии и физиологии почки

СТРОЕНИЕ ПОЧКИ

Почки представляют собой парный орган, расположенный в забрюшинном пространстве вдоль позвоночника между XII грудным и III поясничным позвонком. При нормальном расположении почек проекция XII грудного ребра отсекает верхнюю треть органа. В вертикальном положении тела почки смещаются вниз на 2,5 см, при глубоком вдохе — на 4 см, при обычном вдохе — на 2 см. Длинник почки составляет в норме от 10 до 12 см, ширина — от 5 до 7,5 см, толщина — 2,5–3 см. Масса почки находится в пределах от 120 до 160 г.

Паренхима почек состоит из двух резко различающихся слоёв: наружного и внутреннего (рис. 3-1, см. цветную вклейку). Наружный слой, корковое вещество почки (*cortex renalis*), или кора почки, обильно кровоснабжается, вследствие чего имеет интенсивно-красный цвет. Корковое вещество занимает всю периферическую (наружную) часть органа; его толщина составляет 1 см. Внутренний слой, известный как мозговое вещество почки (*medulla renalis*), значительно уступает корковому веществу по интенсивности кровоснабжения. Структурно мозговое вещество лишено гомогенности. Оно подразделяется на 8–18 конических структур, которые известны как почечные пирамиды (*pyramides renales*), расположенные веерообразно: основание их обращено к коре почки, а верхушка (почечный сосочек, *papilla renalis*) находится в области почечных ворот (*hilum renale*). Каждая из пирамид отделена от другой почечными столбами (*columnae renales*), представляющими собой участки коркового вещества почки, которые внедряются в мозговое вещество.

Почечную пирамиду и часть коркового вещества над ней называют почечной долей. В мозговом веществе выделяют две зоны — наружную и внутреннюю. Область наружной зоны мозгового вещества, граничащую с корковым веществом почки, называют кортикомедуллярным соединением. От него в кору почек идут так называемые мозговые лучи (*radii medullares*), которые представляют собой функциональные структуры коркового вещества — прямые сегменты проксимальных канальцев, толстые восходящие сегменты и кортикальные собирательные трубки. Внутренняя зона (*zona interna*) мозгового вещества заканчивается областью почечного сосочка, свободной от структурных элементов нефрона. Сосочки пронизаны 10–25 малыми отверстиями, представляющими собой терминальные сегменты почечных собирательных трубок (протоки Беллини). Устья этих протоков находятся вокруг верхушки сосочка.

Почечные сосочки открываются в малые почечные чашки (*calices renales minores*) — первые структурные элементы мочевыводящих путей, соединяющие паренхиму почки с мочевыделительной системой, которая представлена мочеточниками, мочевым пузырём и мочеиспускательным каналом.

КРОВОСНАБЖЕНИЕ ПОЧКИ

Кровоснабжение почек (рис. 3-2, см. цветную вклейку; рис. 3-3) обеспечивают почечные артерии (*aa. renales*), которые отходят от нисходящей аорты на уровне почек и прямо входят в почечные ворота. Разделяясь затем на два основных ствола (верхний и нижний), они в дальнейшем распадаются на междолевые артерии (*aa. interlobares*), проходящие между долями почек (*lobi renales*) к периферии и на уровне основания почечных пирамид образующие дуговые артерии (*aa. arcuate*). От последних по напаравлению к корковому веществу почек отходят междольковые артерии (*aa. interlobulares*). От артерии к каждому почечному клубочку отходит приносящая клубочковая артериола (*arteriola glomerularis afferens*), которая входит в почечный клубочек, распадается в нём на сеть почечных капилляров и, вновь соединяясь, выходит из клубочка в виде единственной выносящей клубочковой артериолы (*arteriola glomerularis efferens*). Выносящие артериолы в дальнейшем образуют перитубулярную юкстамедуллярную капиллярную сеть.

Перитубулярная капиллярная сеть. В средней и поверхностной зоне коркового вещества выносящие клубочковые артериолы образуют перитубулярные капилляры, которые, окутывая проксимальный и дистальный почечные канальцы, кровоснабжают их. Капилляры коркового вещества открываются в радиально расположенные междольковые вены, которые последовательно впадают в дуговые вены (*vv. arcuatae*), а те в свою очередь — в почечную и нижнюю полую вены.

Юкстамедуллярная капиллярная сеть. В юкстамедуллярной зоне каждая выносящая клубочковая артериола устремляется по направлению к мозговому веществу почки, где распадается на пучки прямых артериол (*arteriolae rectae*). Каждый пучок состоит примерно из 30 нисходящих сосудов, при этом те из них, которые находятся на периферии пучка, разветвляются на капиллярную сеть в наружной зоне мозгового вещества. Центральная часть пучка прямых артериол, состоящая из нисходящих и восходящих сосудов, проникает глубоко в зону мозгового вещества. Эти сосуды повторяют ход колен петли Генле. Ближе к почечному сосочку сосуды изменяют своё направление на противоположное. Они распадаются на несколько ветвей и в виде прямых венул (*venulae rectae*) пронизывают мозговое вещество почки. Венулы впадают в дуговые вены (*vv. arcuatae*), которые затем переходят в междолевые вены (*vv. interlobares*) и, впадая в почечную вену, через почечные ворота покидают почки.

Кровоснабжение почки значительное (величина почечного кровотока составляет 1000–1200 мл/мин — 20–25% от величины сердечного выброса) и превышает кровоснабжение всех других органов. Кровоснабжение почек происходит неравномерно: на долю коркового вещества приходится 80–85% общего почечного кровотока, а на долю мозгового вещества почки — менее 10%, тем не менее считают, что в количественном отношении медуллярный кровоток примерно в 15 раз выше кровотока покоящейся мышцы и равен кровотоку через головной мозг.

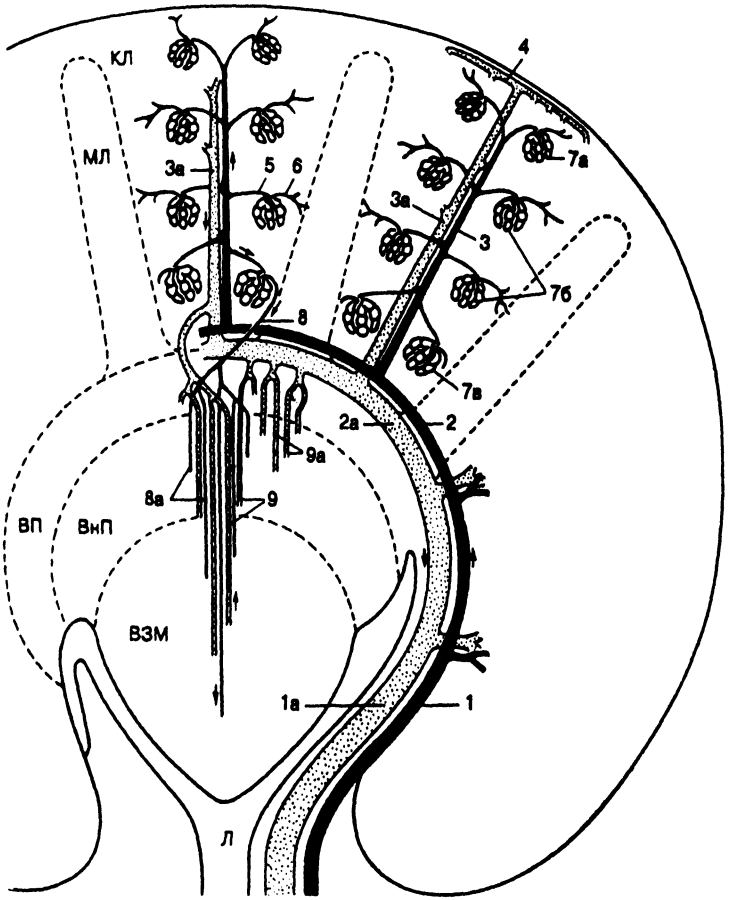


Рис. 3-3. Схематическое изображение сосудов почки. Показаны ход и распределение внутрипочечных кровеносных сосудов, перитубулярные капилляры не показаны. В корковом веществе мозговые лучи (МЛ) отделены от коркового лабиринта (КЛ) пунктирной линией. ВП — внешняя полоса; ВнП — внутренняя полоса; ВЗМ — внутренняя зона мозгового вещества; Л — почечная лоханка. 1/1а — междольковые артерия и вена; 2/2а — дуговая артерия и вена; 3/3а — радиальные артерия и вена коркового вещества; 4 — звёздчатая вена; 5 — приносящая артериола; 6 — выносящая артериола, 7а/7в/7с — поверхностный, среднекортикальный и юкстамедуллярный клубочки; 8/8а — юкстамедуллярные выносящие артериолы, нисходящие прямые сосуды; 9/9а — восходящие прямые сосуды (восходящие в составе сосудистого пучка и вне его) [Kriz, Bankir, 1988].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА ПОЧКИ — НЕФРОН

Нефрон состоит из непрерывной трубки высокоспециализированных гетерогенных клеток, выполняющих различные функции. В каждой почке содержится от 800 000 до 1 300 000 нефронов. Протяжённость всех нефронов в обеих почках составляет около 110 км. Большая часть нефронов (85%) располагается в корковом веществе (корковые нефроны), меньшая часть (15%) — на границе коркового и мозгового вещества в так называемой юкстамедуллярной зоне (юкстамедуллярные нефроны) (рис. 3-4). Между нефронами существуют значительные структурные и функциональные различия: у корковых нефронов петля Генле короткая. Она заканчивается на границе внешней и внутренней зоны мозгового вещества, в то время как петля Генле юкстамедуллярных нефронов уходит глубоко во внутренний слой мозгового вещества.

Каждый нефрон состоит из нескольких структурных элементов. Согласно современной номенклатуре, которая была стандартизирована в 1988 г., в составе нефрона выделяют:

- почечный клубочек;
- проксимальный каналец (извитая и прямая часть);
- нисходящий тонкий сегмент;
- восходящий тонкий сегмент;
- дистальный прямой каналец (ранее толстый восходящий сегмент петли Генле);
- дистальнный извитой каналец;
- соединительный каналец;
- кортикальную собирательную трубку;
- собирательную трубку наружной зоны мозгового вещества;
- собирательную трубку внутренней зоны мозгового вещества.

Пространство между всеми структурами нефрона как в корковом, так и в мозговом веществе заполнено плотной соединительнотканной основой, которая представлена интерстициальными клетками, расположенными в межклеточном матриксе.

Почечный клубочек

Почечный клубочек — начальная часть нефрона. Его структура схематически представлена на рис. 3-5 (см. цветную вклейку). Он представляет собой «клубок-сеть» из 7—20 капиллярных петель, которые заключены в капсулу Боумена. Клубочковые капилляры образуются из приносящей клубочковой артериолы и затем соединяются на выходе из клубочка в выносящую клубочковую артериолу. Между капиллярными петлями существуют анастомозы. Центральную часть клубочка занимают окружённые мезангиальным матриксом мезангиальные клетки, которые фиксируют капиллярные петли клубочка к сосудистому полюсу клубочка — его рукоятке — месту, где в него входит приносящая артериола и выходит выносящая артериола. Прямо противоположно в клубочке находится мочевой полюс — место начала проксимального канальца.

Почечные капилляры участвуют в формировании клубочкового фильтра, предназначенного для процесса ультрафильтрации крови — первого этапа образования мочи, который заключается в отделении из протекаю-

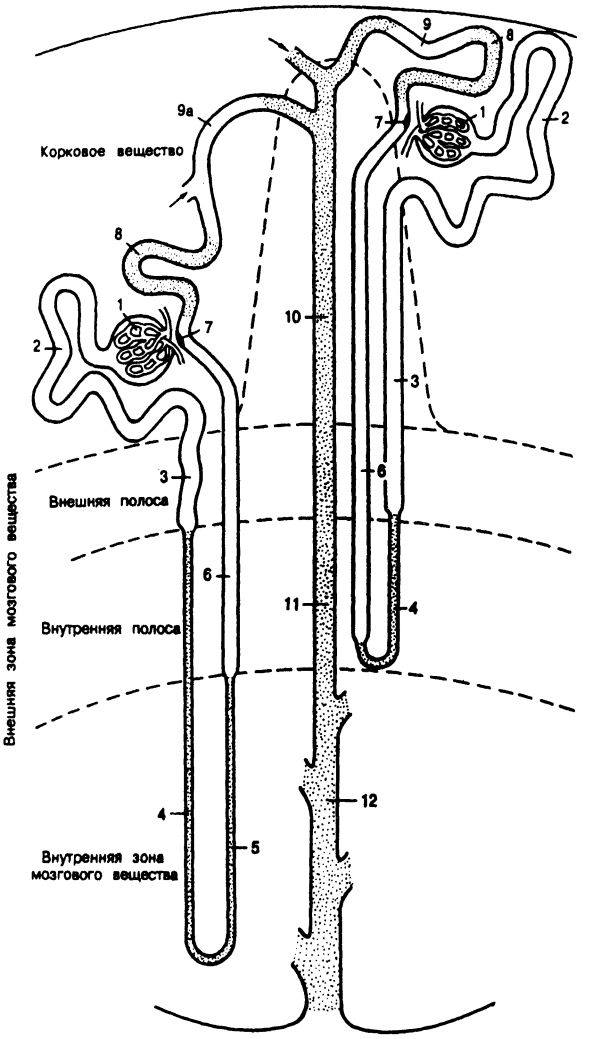


Рис. 3-4. Схематическое изображение нефрона. Показаны нефроны с короткими и длинными петлями, а также собирательная система. В корковом веществе мозговой луч обозначен пунктирной линией. 1 — почечное тельце, включая капсулу Боумена и клубочек; 2 — извитая часть проксимального канальца; 3 — прямая часть проксимального канальца; 4 — нисходящий тонкий сегмент; 5 — восходящий тонкий сегмент; 6 — дистальный прямой каналец (толстый восходящий сегмент); 7 — плотное пятно, расположенное в конечной части толстого восходящего сегмента; 8 — дистальный извитой каналец; 9 — соединительный каналец; 9а — соединительный каналец юкстамедуллярного нефрона, образующий дугу; 10 — кортикальная собирательная трубка; 11 — собирательная трубка наружной зоны мозгового вещества; 12 — собирательная трубка внутренней зоны мозгового вещества [Kriz, Bankir, 1988].

щей по ним крови жидкой её части с растворёнными в ней веществами. При этом форменные элементы крови и белки в ультрафильтрат попадать не должны.

СТРОЕНИЕ КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРА

Клубочковый фильтр состоит из трёх слоев — эпителия (подоциты), базальной мембраны и клеток эндотелия (рис. 3-6). Каждый из представленных слоёв имеет важное значение в процессе фильтрации.

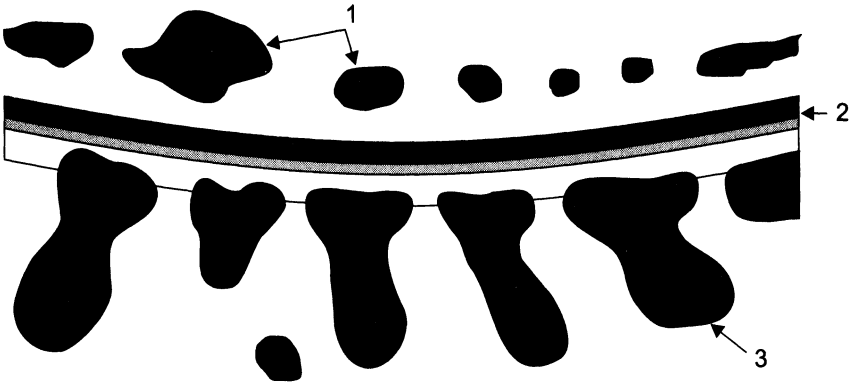


Рис. 3-6. Схема гломерулярного барьера фильтрации. 1 — эндотелий, 2 — базальная мембрана капилляра, 3 — ножки подоцитов.

Подоциты

Они представлены большими, высокодифференцированными клетками, имеющими «тело», от которого со стороны капсулы клубочка отходят большие и малые отростки (ножки подоцитов). Эти отростки тесно переплетаются между собой, окутывают снаружи поверхность клубочковых капилляров и погружаются в наружную пластину базальной мембраны. Между малыми отростками подоцитов существуют щелевые диафрагмы, которые представляют собой один из вариантов пор фильтрации. Они препятствуют проникновению белков в мочу за счёт малого диаметра пор (5—12 нм) и электрохимического фактора: щелевые диафрагмы снаружи покрыты отрицательно заряженным гликокаликсом (сиалопротеиновые соединения), что препятствует проникновению белков из крови в мочу.

Таким образом, подоциты выступают структурной опорой для базальной мембраны и, кроме того, создают анионный барьер в процессе биологической ультрафильтрации. Высказывают предположение, что подоциты обладают фагоцитарной и контрактильной активностью.

Базальная мембрана капилляров клубочка

Базальная мембрана трёхслойная: два более тонких слоя расположены с наружной и внутренней стороны мембраны, а внутренний слой, более плотный, представлен преимущественно коллагеном IV типа, ламинином, а также сиаловой кислотой и гликозаминогликанами, в основном гепаран-сульфатом, которые служат барьером для фильтрации через базальную мембрану отрицательно заряженных макромолекул белков плазмы крови.

В базальной мембране расположены поры, максимальный размер которых в норме не превышает размер молекулы альбумина. Через них могут проходить мелкодисперсные белки с молекулярной массой меньшей, чем у альбумина, и не проходят более крупные белки.

Таким образом, вторым барьером для прохождения плазменных белков в мочу выступает базальная мембрана клубочковых капилляров за счёт малой величины пор и отрицательного заряда базальной мембраны.

Эндотелиальные клетки почечных клубочковых капилляров. В этих клетках существуют аналогичные структуры, препятствующие проникновению белка в мочу, — поры и гликокаликс. Размер пор эндотелиальной выстилки самый большой (до 100–150 нм). В диафрагме пор расположены анионные группы, что ограничивает проникновение белков в мочу.

Таким образом, избирательность фильтрации обеспечивают структуры клубочкового фильтра, которые затрудняют прохождение через фильтр белковых молекул размером более 1,8 нм и полностью блокируют прохождение макромолекул размером более 4,5 нм, и отрицательный заряд эндотелия, подоцитов и базальной мембраны, что затрудняет фильтрацию анионных макромолекул и облегчает фильтрацию катионных макромолекул.

МЕЗАНГИАЛЬНЫЙ МАТРИКС

Между петлями клубочковых капилляров находится мезангиальный матрикс, основными компонентами которого выступают коллаген IV и V типов, ламинин и фибронектин. В настоящее время доказана многофункциональность этих клеток. Так, мезангиальные клетки выполняют несколько функций: обладают контрактильностью, что обеспечивает их способность контролировать клубочковый кровоток под действием биогенных аминов и гормонов, обладают фагоцитарной активностью, участвуют в репарации базальной мембраны, могут продуцировать ренин.

Почечные канальцы

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ

Канальцы располагаются только в корковом веществе и субкортикальных зонах почки. Анатомически в них выделяют извитую часть и более короткий прямой (нисходящий) сегмент, который продолжается в нисходящую часть петли Генле (см. рис. 3-4; рис. 3-7, см. цветную вклейку).

Структурной особенностью эпителия канальцев считают наличие у клеток так называемой щёточной каёмки — длинных и коротких выростов клетки, которые более чем в 40 раз увеличивают поверхность всасывания, за счёт чего происходит реабсорбция профильтровавшихся, но необходимых для организма веществ. В этом отделе нефрона обратно всасываются более 60% профильтровавшихся электролитов (натрий, калий, хлор, магний, фосфор, кальций и др.), более 90% бикарбонатов и воды. Кроме того, происходит реабсорбция аминокислот, глюкозы, мелкодисперсных белков.

Выделяют несколько механизмов реабсорбции:

- активный транспорт против электрохимического градиента, участвующий в реабсорбции натрия и хлора;
- пассивный транспорт веществ для восстановления осмотического равновесия (транспорт воды);

- пиноцитоз (реабсорбция мелкодисперсных белков);
- натрий-зависимый котранспорт (реабсорбция глюкозы и аминокислот);
- регулируемый гормонами транспорт (реабсорбция фосфора под влиянием паратгормона) и так далее.

ПЕТЛЯ ГЕНЛЕ

Анатомически выделяют два варианта петли Генле — короткие и длинные петли (см. рис. 3-4; рис. 3-7, см. цветную вклейку). Короткие петли не проникают дальше наружной зоны мозгового вещества; длинные петли Генле проникают во внутреннюю зону мозгового вещества. Каждая петля Генле состоит из нисходящего тонкого сегмента, восходящего тонкого сегмента и дистального прямого канальца.

Дистальный прямой каналец часто называют разводящим сегментом в связи с тем, что в нём происходит разведение (снижение осмотической концентрации) мочи из-за непроницаемости этого сегмента петли для воды.

Восходящий и нисходящий сегменты тесно примыкают к прямым сосудам, проходящим в мозговом веществе, и к собирательным трубкам. Эта близость структур создаёт многомерную сеть, в которой происходит противоточный обмен растворёнными веществами и водой, способствующий выполнению основной функции петли — разведению и концентрированию мочи.

ДИСТАЛЬНЫЙ НЕФРОН

Он включает в себя дистальный извитой каналец и соединительную трубку (связующий каналец), который соединяет дистальный извитой каналец с корковым отделом собирательной трубки (см. рис. 3-4; рис. 3-7, см. цветную вклейку). Структура связующего канальца представлена чередующимися эпителиальными клетками дистального извитого канальца и собирательных трубок. Функционально он от них отличается. В дистальном нефроне присходит реабсорбция ионов и воды, но в гораздо меньшем количестве, чем в проксимальных канальцах. Практически все процессы транспорта электролитов в дистальном нефроне регулируются гормонами (альдостерон, простагландины, антидиуретический гормон).

СОБИРАТЕЛЬНЫЕ ТРУБКИ

Последняя часть канальцевой системы формально не относится к нефрону, так как собирательные трубки имеют иное эмбриональное происхождение: формируются из выроста мочеточника. По морфологическим и функциональным характеристикам их делят на кортикальную собирательную трубку, собирательную трубку наружной зоны мозгового вещества и собирательную трубку внутренней зоны мозгового вещества. Кроме того, выделяют сосочковые протоки, впадающие на вершине почечного сосочка в малую почечную чашку. Функциональных различий между корковым и мозговым отделами собирательной трубки не выявлено. В этих отделах формируется окончательная моча (см. рис. 3-4; рис. 3-7, см. цветную вклейку).

ЭНДОКРИННЫЙ АППАРАТ ПОЧКИ

К эндокринному аппарату почек относят:
- юкстагломерулярный аппарат (рис. 3-8);
- интерстициальные клетки мозгового вещества и нефроциты собирательных трубок;
- калликреин-кининовую систему нефроцитов извитых дистальных канальцев;
- клетки APUD-системы.

ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ АППАРАТ

Он представляет собой дифференцированный клеточный комплекс, расположенный в области сосудистого полюса клубочка между приносящей и выносящей клубочковыми артериолами и тесно примыкающими к ним отделами дистального канальца (см. рис. 3-8).

Клетки юкстагломерулярного аппарата

- **Гранулярные клетки**. Расположены в стенке приносящей клубочковой артериолы и выделяют ренин.

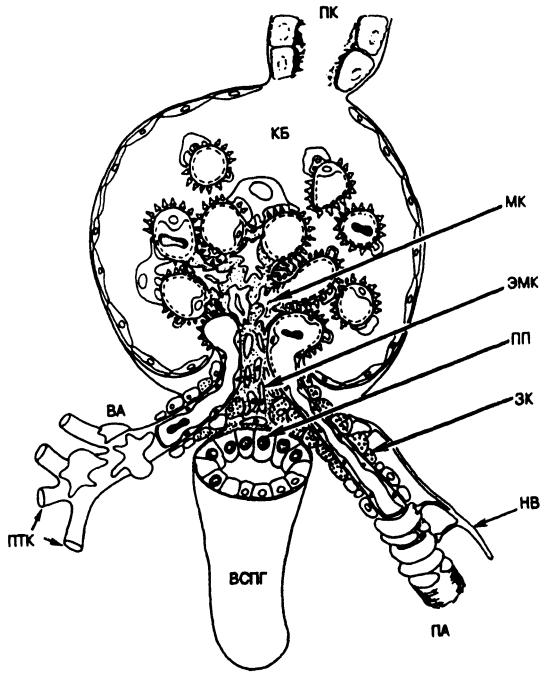


Рис. 3-8. Клубочек и юкстагломерулярный комплекс, состоящий из приносящей артериолы (ПА) с зернистыми клетками (ЗК), юкстагломерулярного аппарата, экстрагломерулярными мезангиальными клетками (ЭМК), плотного пятна и выносящей артериолы (ВА). Показаны также проксимальный каналец (ПК), капсула Боумена (КБ), восходящий сегмент петли Генле (ВСПГ), капилляры клубочка (КК), перитубулярные капилляры (ПТК), мезангиальные клетки (МК) и нервные волокна (НВ) [Schrier, Gottschalk, 1987].

- **Клетки плотного пятна**. Расположены в области дистального извитого канальца в месте его соприкосновения с гранулированными клетками приносящей клубочковой артериолы. Клетки плотного пятна реагируют на содержание натрия хлорида в просвете извитого дистального канальца, передавая сигнал гладкомышечным клеткам приносящей артериолы.
- **Клетки Гурмагтига (lacis-клетки)**. Они располагаются между артериолами клубочка и имеют прямой контакт с мезангиумом.
- **Мезангиальные клетки клубочка**.

Данные электронной микроскопии подтверждают тесную взаимосвязь гранулярных клеток, клеток плотного пятна, *lacis*-клеток и мезангиальных клеток клубочка друг с другом и с гладкомышечными клетками.

Функции юкстагломерулярного аппарата

Физиологическое назначение юкстагломерулярного аппарата заключено в контроле величины клубочковой фильтрации и секреции ренина. В настоящее время чётко установлена связь изменений объёмов внеклеточной жидкости и секреции ренина. Так, при увеличении объёма внеклеточной жидкости доставка натрия и хлоридов к дистальным канальцам увеличивается. В ответ увеличивается и реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах, и это становится сигналом, который угнетает выделение ренина. При уменьшении объёма внеклеточной жидкости доставка натрия хлорида к дистальному канальцу уменьшается и секреция ренина повышается.

С другой стороны, прослеживается очевидная роль юкстагломерулярного аппарата в регуляции СКФ. От концентрации Натрия хлорида в области плотного пятна зависит гломерулярный кровоток через механизм, известный как тубулогломерулярная обратная связь. Суть его сводится к тому, что при повышении концентрации натрия хлорида в области плотного пятна происходит снижение гломерулярного кровотока и СКФ за счёт выделения ренина и локального образования ангиотензина II, вызывающего констрикцию приносящей клубочковой артериолы. Такая система сигнал—эффектор позволяет почкам регулировать реабсорбцию натрия и осуществлять вазоконстрикцию на уровне отдельного нефрона.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧЕК

В мозговом веществе почек выявляют три типа интерстициальных клеток, однако гормональной активностью обладают только клетки с жировыми включениями, которые содержат до 70% простагландинов, обладающих мощным вазодилатирующим и натрийуретическим действием. Концентрация жировых гранул в клетках возрастает по направлению к вершине почечного сосочка.

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА ПОЧЕК

Она представлена нефроцитами дистальных канальцев, в которых образуется фермент калликреин. После секреции в просвет дистального канальца он взаимодействует с кининогеном, в результате чего образуются биологически активные соединения — кинины. Так же, как и простагландины, кинины обладают выраженными сосудорасширяющими и натрийуретическими свойствами.

ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

Процесс формирования окончательной мочи почкой складывается из нескольких основных процессов:

- ультрафильтрации артериальной крови в почечных клубочках;
- реабсорбции веществ в канальцах, секреции ряда веществ в просвет канальцев;
- синтеза новых веществ почкой, которые поступают как в просвет канальца, так и в кровь;
- деятельности противоточной системы, в результате которой окончательная моча концентрируется или разводится.

Ультрафильтрация

Ультрафильтрация из плазмы крови в капсулу Боумена происходит в капиллярах почечных клубочков. СКФ — важный показатель в процессе формирования мочи. Его величина в отдельном нефроне зависит от двух факторов: эффективного давления ультрафильтрации и коэффициента ультрафильтрации.

Движущей силой ультрафильтрации выступает эффективное фильтрационное давление, которое представляет собой разницу между величиной гидростатического давления в капиллярах и суммой величин онкотического давления белков в капиллярах и давления в капсуле клубочка:

$$P_{эффект} = P_{гидр} - (P_{онк} + P_{капс}),$$

где $P_{эффект}$ — эффективное фильтрационное давление, $P_{гидр}$ — гидростатическое давление в капиллярах, $P_{онк}$ — онкотическое давление белков в капиллярах, $P_{капс}$ — давление в капсуле клубочка.

Гидростатическое давление на афферентном и эфферентом конце капилляров составляет 45 мм рт.ст. Оно сохраняется постоянным вдоль всей фильтрующей длины петли капилляра. Ему противопоставлены онкотическое давление белков плазмы, которое возрастает по направлению к эфферентному концу капилляра от 20 мм рт.ст. до 35 мм рт.ст., и давление в капсуле Боумена, равное 10 мм рт.ст. В результате эффективное фильтрационное давление составляет на афферентном конце капилляра 15 мм рт.ст. (45−[20+10]), а на эфферентном — 0 (45−[35+10]), что в пересчёте на всю длину капилляра составляет приблизительно 10 мм рт.ст.

Как указывалось ранее, стенка клубочковых капилляров представляет собой фильтр, который не пропускает клеточных элементов, крупномолекулярных соединений и коллоидных частиц, в то время как вода и низкомолекулярные вещества проходят через него свободно. Состояние клубочкового фильтра характеризует коэффициент ультрафильтрации. Вазоактивные гормоны (вазопрессин, ангиотензин II, простагландины, ацетилхолин) изменяют коэффициент ультрафильтрации, что соответственно сказывается на СКФ.

В физиологических условиях совокупность всех почечных клубочков образует за сутки 180 л фильтрата, т.е. 125 мл фильтрата в минуту.

Реабсорбция веществ в канальцах и их секреция

Обратное всасывание профильтровавшихся веществ происходит преимущественно в проксимальном отделе нефрона, где абсорбируются все поступившие в нефрон физиологически ценные вещества и около 2/3 профильтровавшихся ионов натрия, хлора и воды (рис. 3-9). Особенность реабсорбции в проксимальном канальце заключается в том, что все вещества всасываются с осмотически эквивалентным объёмом воды и жидкость в канальце остаётся практически изоосмотичной плазме крови, при этом объём первичной мочи к концу проксимального канальца уменьшается более чем на 80%.

Работа дистального отдела нефрона формирует состав мочи за счёт как процессов реабсорбции, так и секреции. В этом сегменте натрий реабсорбируется без эквивалентного объёма воды и секретируются ионы калия. Из клеток канальцев в просвет нефрона поступают ионы водорода и аммония. Транспорт электролитов контролируют антидиуретический гормон, альдостерон, кинины и простагландины.

Противоточная система

Деятельность противоточной системы представлена синхронной работой нескольких структур почки (рис. 3-10) — нисходящих и восходящих тонких сегментов петли Генле, корковых и мозговых сегментов собирательных трубок и прямых сосудов, пронизывающих всю толщину мозгового вещества почек.

Основные принципы работы противоточной системы почек:

- на всех этапах вода движется только пассивно по осмотическому градиенту;
- дистальный прямой каналец петли Генле непроницаем для воды;
- в прямом канальце петли Генле происходит активный транспорт Na^+, K^+, Cl^-;
- тонкое нисходящее колено петли Генле непроницаемо для ионов и проницаемо для воды;
- существует кругооборот мочевины во внутреннем мозговом веществе почки;
- антидиуретический гормон обеспечивает проницаемость собирательных трубок для воды.

В зависимости от состояния водного баланса организма почки могут выделять гипотоническую, очень разведённую или осмотически концентрированную мочу. В этом процессе участвуют все отделы канальцев и сосуды мозгового вещества почки, функционирующие как противоточная поворотная множительная система (см. рис. 3-10). Сущность деятельности этой системы заключается в следующем. Ультрафильтрат, поступивший в проксимальный каналец, количественно уменьшается до 3/4—2/3 своего первоначального объёма вследствие реабсорции в этом отделе воды и растворённых в ней веществ. Оставшаяся в канальце жидкость по осмоляльности не отличается от плазмы крови, хотя и имеет иной химический состав. Затем жидкость из проксимального канальца переходит в тонкий нисходящий сегмент петли Генле и продвигается далее к вершине почечного сосочка, где петля Генле изгибается на 180° и содержимое через восходящий тонкий

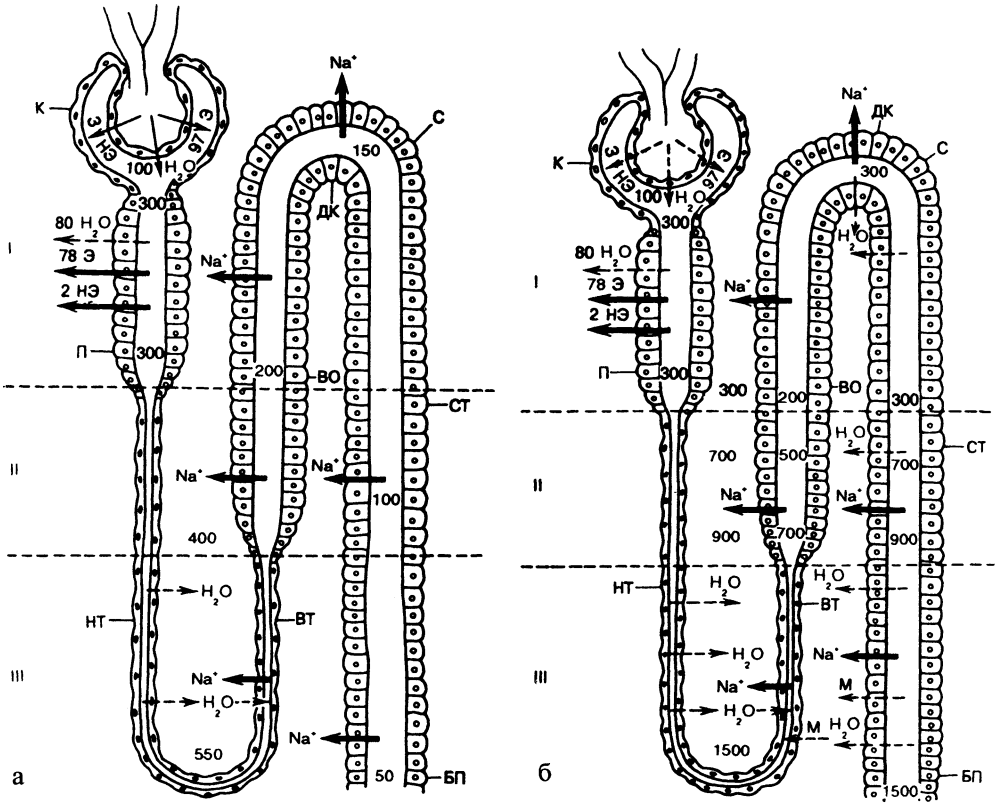


Рис. 3-10. Процесс осмотического разведения (а) и концентрирования мочи (б). Цифрами в просвете клубочка и у проксимального канальца показано количество электролитов (Э) и неэлектролитов (НЭ) в процентах от общего количества осмотически активных веществ, профильтровавшихся со 100 частями воды клубочкового фильтрата. Цифрами в просвете нефрона и между канальцами обозначена величина осмоляльной концентрации. Сплошные стрелки означают активный транспорт натрия (Na), прерывистые — пассивное движение воды (H_2O) и мочевины (М); I — кора почки; II и III — наружное и внутреннее мозговое вещество; К — клубочек; П — проксимальный каналец; НТ — нисходящий тонкий отдел петли Генле; ВТ — восходящий тонкий отдел петли Генле; ВО — восходящий толстый отдел петли Генле; ДК — дистальный извитой каналец; С — связующий отдел; СТ — собирательная трубка; БП — беллиниев проток [Наточин Ю.В., 2000].

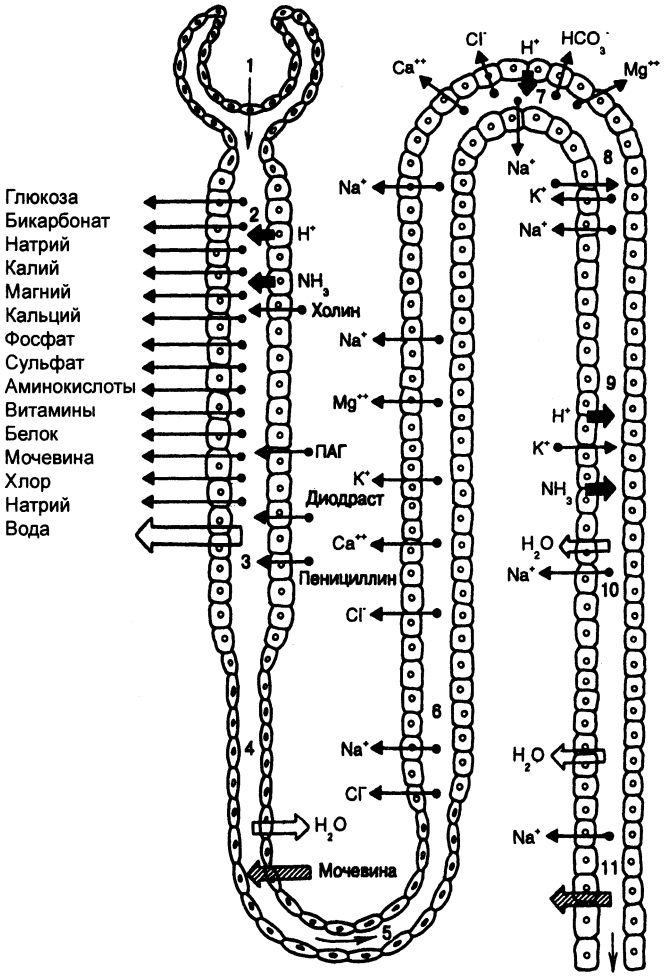


Рис. 3-9. Реабсорбция и секреция электролитов и неэлектролитов в нефроне. 1 — клубочек; 2 — проксимальный извитой каналец; 3 — проксимальный прямой каналец; 4 — тонкое нисходящее колено петли Генле; 5 — изгиб петли Генле; 6 — толстое восходящее колено петли Генле; 7 — дистальный извитой каналец; 8 — связующий отдел; 9 — собирательная трубка наружного мозгового вещества; 10 — собирательная трубка внутреннего мозгового вещества; 11 — беллиниев проток. Стрелка, обращённая из просвета канальца, — реабсорбция вещества, в просвет канальца — секреция [Наточин Ю.В., 2000].

сегмент переходит в дистальный прямой каналец, расположенный параллельно нисходящему тонкому сегменту.

Тонкий нисходящий сегмент петли проницаем для воды, но относительно непроницаем для солей. В итоге вода переходит из просвета сегмента в окружающую межуточную ткань по осмотическому градиенту, в результате чего осмотическая концентрация в просвете канальца постепенно возрастает.

После поступления жидкости в дистальный прямой каналец петли Генле, который, напротив, непроницаем для воды и из которого осуществляется активный транспорт осмотически активного хлора и натрия в окружающий интерстиций, содержимое этого отдела теряет осмотическую концентрацию и становится гипоосмоляльным, что и определило его название — «разводящий сегмент нефрона». В окружающем интерстиции происходит противоположный процесс — накопление осмотического градиента за счёт Na^+, K^+ и Cl^-. В результате поперечный осмотический градиент между содержимым дистального прямого канальца петли Генле и окружающим интерстицием будет составлять 200 мОсм/л (см. рис. 3-10).

Во внутренней зоне мозгового вещества дополнительный рост осмотической концентрации обеспечивает кругооборот мочевины, которая поступает пассивно через эпителий канальцев (см. рис. 3-10). Накопление мочевины в мозговом веществе зависит от различной проницаемости для мочевины кортикальных собирательных трубок и собирательных трубок мозгового вещества. Для мочевины непроницаемы кортикальные собирательные трубки, дистальный прямой каналец и дистальный извитой каналец. Высокопроницаемы для мочевины собирательные трубки мозгового вещества.

По мере продвижения профильтровавшейся жидкости от петли Генле через дистальные извитые канальцы и кортикальные собирательные трубки концентрация мочевины в канальцах нарастает из-за реабсорбции воды без мочевины. После того как жидкость поступает в собирательные трубки внутреннего мозгового вещества, где проницаемость для мочевины высокая, она перемещается в интерстиций, а затем транспортируется обратно в канальцы, расположенные во внутреннем мозговом слое. Возрастание осмоляльности в мозговом веществе обеспечивается именно благодаря мочевине.

В результате перечисленных процессов осмотическая концентрация возрастает от коркового вещества (300 мОсм/л) к почечному сосочку, доходя до 1200 мОсм/л как в просвете начальной части тонкого восходящего колена петли Генле, так и в окружающей межуточной ткани (см. рис. 3-10). Таким образом, кортико-медуллярный осмотический градиент, создаваемый противоточной множительной системой, составляет 900 мОсм/л.

Дополнительный вклад в формирование и поддержание продольного осмотического градиента вносят прямые сосуды, повторяющие ход петли Генле. Интерстициальный осмотический градиент поддерживается эффективным удалением воды через восходящие прямые сосуды, которые имеют больший диаметр, чем нисходящие прямые сосуды, и почти в два раза многочисленнее последних. Уникальная особенность прямых сосудов состоит в их проницаемости для макромолекул, вследствие чего появляется

большое количество альбумина в мозговом веществе. Белки создают интерстициальное осмотическое давление, которое усиливает реабсорбцию воды.

Окончательное концентрирование мочи происходит в области собирательных трубок, которые изменяют свою проницаемость для воды в зависимости от концентрации секретируемого АДГ (табл. 3-1). При высокой концентрации АДГ увеличивается проницаемость для воды мембраны клеток собирательных трубок. Осмотические силы вызывают движение воды из клетки (через базальную мембрану) в гиперосмотический интерстиций, что обеспечивает выравнивание осмотических концентраций и создание высокой осмотической концентрации окончательной мочи. В отсутствие продукции АДГ собирательная трубка практически непроницаема для воды и осмотическая концентрация окончательной мочи остаётся равной концентрации интерстиция в области коркового вещества почки, т.е. выделяется изоосмотическая или гипоосмолярная моча.

Таблица. 3-1. Осмоляльность канальцевой жидкости в различных участках нефрона в условиях минимального или максимального действия антидиуретического гормона

Сегмент нефрона	Осмоляльность канальцевой жидкости, мОсм/л	
	АДГ миним.	АДГ максим.
Проксимальный каналец	300	300
Начальная часть тонкого нисходящего колена	300	300
Начальная часть тонкого восходящего колена	1200	1200
Конечная часть дистального прямого канальца	100	100
Конечная часть кортикальной собирательной трубки	50–100	300
Окончательная моча	50	1200

Таким образом, максимальный уровень разведения мочи зависит от способности почек снижать осмоляльность канальцевой жидкости за счёт активного транспорта как ионов калия, натрия и хлора в восходящем отделе петли Генле, так и активного транспорта электролитов в дистальном извитом канальце. В результате осмоляльность канальцевой жидкости в начале собирательной трубки становится меньшей, чем плазма крови, и составляет 100 мОсм/л. В отсутствие АДГ при наличии дополнительного транспорта из канальцев натрия хлорида в собирательной трубке осмоляльность в этом отделе нефрона может снижаться до 50 мОсм/л. Образование концентрированной мочи зависит от наличия высокой осмоляльности интерстиция мозгового слоя и продукции АДГ.

Глава 4
Функции почки, методы оценки, клиническое значение

Почки играют в организме важную роль, выполняя многочисленные функции. Существуют различные методы их оценки.

ФУНКЦИИ ПОЧКИ

Почки выполняют несколько функций: депурационную и эндокринную, осуществляют поддержание гомеостаза.

Гомеостаз почки поддерживается за счёт волюморегуляции (поддержание объёма крови и внеклеточной жидкости), осморегуляции (поддержание стабильной концентрации осмотически активных веществ в крови и других жидкостях организма), поддержания постоянства ионного состава крови за счёт регуляции экскреции электролитов и воды и регуляции кислотно-основного состояния (КОС).

Депурационная функция заключается в экскреции конечных продуктов азотистого обмена (преимущественно мочевины), чужеродных веществ (токсины и ЛС) и избытка органических веществ (аминокислота, глюкоза).

Эндокринная функция заключается в продукции и секреции почкой ферментов и гормонов:

- ренина, который играет важную роль в регуляции водно-солевого баланса и АД;
- эритропоэтина*, стимулирующего эритропоэз;
- активной формы витамина D — одного из основных регуляторов содержания в организме кальция и фосфора.

ОЦЕНКА ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ И ДЕПУРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Для оценки основных функций почек используют различные методы исследования:

- биохимические (определяют сывороточный уровень креатинина, мочевой кислоты, мочевины, натрия, калия и других электролитов);
- исследование мочи;
- специальные методы, к которым относят в первую очередь методы очищения (клиренса);
- нагрузочные тесты (проба на концентрирование и разведение мочи, проба с нагрузкой глюкозой, белком, хлоридом аммония и др.);
- радиоизотопные исследования (радиоизотопная ренография, сцинтиграфия).

Большое значение придают определению размеров почек с помощью ультразвукового исследования, введения контрастных и изотопных соединений, что позволяет определить тактику лечебных мероприятий.

Показателями первостепенной значимости служат уровень креатинина сыворотки крови, относительная плотность мочи в единичном анализе и/или пробе Зимницкого, размеры почки.

Креатинин сыворотки крови — конечный продукт метаболизма белков. Он синтезируется в организме с относительно постоянной скоростью и выделяется только почками (в основном путём клубочковой фильтрации; в очень незначительной степени секретируется в проксимальных канальцах). Его уровень в физиологических условиях зависит от выраженности мышечной массы. В норме концентрация креатинина в сыворотке крови составляет 0,062–0,123 ммоль/л). Клиренс креатинина используют для определения СКФ.

Относительная плотность мочи в единичном анализе и/или пробе Зимницкого более 1018 г/л свидетельствует о сохранной функции почек.

Нормальные размеры почки (длина от 10 до 12 см, ширина от 5 до 7,5 см и толщина 2,5–3 см) свидетельствуют об отсутствии выраженных склеротических процессов.

При развитии почечной недостаточности уровень креатинина сыворотки крови превышает 0,123 ммоль/л, снижается относительная плотность мочи (менее 1018 г/л) и уменьшаются размеры почек. Кроме повышения в крови креатинина о развитии почечной недостаточности могут свидетельствовать снижение СКФ, повышение концентрации мочевой кислоты, мочевины, остаточного азота или азота мочевины в сыворотке крови. В этой ситуации большое значение приобретает также снижение экскреции с мочой креатинина и мочевины.

Методы оценки клиренса отдельных веществ

Эти методы позволяют получить более точную информацию о состоянии почечных функций. Количественно клиренс вещества представляет собой объём крови (в миллилитре), который при прохождении его через почки в единицу времени (1 мин) полностью очищается от данного вещества.

Клиренс вещества (X) рассчитывают по формуле:

$$C_X=(U_X \times V) : P_X,$$

где C_X — клиренс вещества X, U_X — концентрация вещества X в моче, P_X — концентрация вещества X в крови, V — минутный диурез. Клиренс вещества выражают в мл/мин.

Метод клиренса используют для расчёта СКФ, величины почечного плазмотока, изучения осморегулирующей функции почек. Полученные результаты должны быть приравнены к стандартной поверхности тела — 1,73 м^2.

В последние годы появился ряд формул, дающих возможность оценить СКФ, а также состояние транспорта натрия и калия в отдельных сегментах нефрона, что важно как для выяснения локализации патологического процесса в почках, так и для определения места действия отдельных фармакологических препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Для измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) используют клиренс веществ, которые в процессе транспорта через почки только фильтруются, не подвергаясь реабсорбции или секреции в канальцах, хорошо растворяются в воде, свободно проходят через поры БМК и не связываются с белками плазмы. К числу таких веществ относят инулин, эндогенный и экзогенный креатинин, мочевину. В последние годы широкое распространение получили в качестве веществ-маркёров этилендиаминтетрауксусная кислота и гломерулотропные радиофармакологические препараты, такие, как диэтилентриаминопентаацетат или йоталамат, меченные радиоизотопами. Также стали использовать немеченые контрастные вещества (немеченый йоталамат и йогексол).

Скорость клубочковой фильтрации — основной показатель функции почек у здоровых и больных людей. Её определение используют для оценки эффективности терапии, направленной на профилактику прогрессирования хронических диффузных заболеваний почек.

Идеальным маркёром для определения СКФ можно считать инулин — полисахарид с молекулярной массой 5200 дальтон. Он свободно фильтруется через клубочковый фильтр, не секретируется, не реабсорбируется и не подвергается метаболизму в почках. В связи с этим клиренс инулина используют сегодня как «золотой стандарт» определения СКФ. К сожалению, существуют технические сложности в определении клиренса инулина, и это дорогостоящее исследование.

Использование радиоизотопных маркёров также позволяет определить СКФ. Результаты определений тесно коррелируют с клиренсом инулина. Однако радиоизотопные методы исследования связаны с введением радиоактивных веществ, наличием дорогостоящей аппаратуры, а также с необходимостью соблюдать определённые нормы хранения и введения этих веществ. В связи с этим исследования СКФ с помощью радиоактивных изотопов используются при наличии специальных радиологических лабораторий.

В последние годы в качестве маркёра СКФ был предложен новый метод с использованием сывороточного цистатина С — одного из ингибиторов протеаз. В настоящее время в связи с незавершённостью популяционных исследований, в которых проводится оценка данного метода, информация об его эффективности отсутствует.

Клиренс эндогенного креатинина до последних лет был самым широко распространённым методом для определения СКФ в клинической практике. Для определения СКФ осуществляют суточный сбор мочи (за 1440 мин) или получают мочу за отдельные интервалы (чаще за 2 интервала по 2 ч) с предварительной водной нагрузкой для достижения достаточного диуреза. Клиренс эндогенного креатинина рассчитывают по формуле клиренса.

Сопоставление результатов СКФ, полученных при исследовании клиренса креатинина и клиренса инулина у здоровых лиц, выявило тесную корреляцию показателей. Однако при развитии умеренной и, особенно, выраженной почечной недостаточности СКФ, рассчитанная по клиренсу эндогенного креатинина, значительно превышала (более чем на 25%) значения СКФ, полученные по клиренсу инулина. При СКФ 20 мл/мин клиренс креатинина превышал клиренс инулина в 1,7 раза. Причина несоответствия

результатов заключалась в том, что в условиях почечной недостаточности и уремии почка начинает секретировать креатинин проксимальными канальцами. Нивелировать ошибку помогает предварительное (за 2 ч до начала исследования) введение пациенту циметидина — вещества, блокирующего секрецию креатинина, — в дозе 1200 мг. После предварительного введения циметидина клиренс креатинина у больных с умеренной и выраженной почечной недостаточностью не отличался от клиренса инулина.

В настоящее время в клиническую практику широко внедрены расчётные методы определения СКФ, учитывающие концентрацию креатинина в сыворотке крови и ряд других показателей (пол, рост, масса тела, возраст). Кокрофт и Гоулт предложили следующую формулу для расчёта СКФ, которую в настоящее время используют большинство практикующих врачей.

СКФ для мужчин рассчитывают по формуле:

$$(140 - \text{возраст}) \times m : (72 \times P_{кр}),$$

где $P_{кр}$ — концентрация креатинина в плазме крови, мг%; m — масса тела, кг.

СКФ для женщин расчитывают по формуле:

$$(140 - \text{возраст}) \times m \times 0{,}85 : (72 \times P_{кр}),$$

где $P_{кр}$ — концентрация креатинина в плазме крови, мг%; m — масса тела, кг.

Сравнение СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофт–Гоулта, с показателями СКФ, определёнными по наиболее точным клиренс-методам (клиренс инулина, I^{125}-йоталамата), выявило высокую сопоставимость результатов. В подавляющем большинстве сравнительных исследований расчётная СКФ отличалась от истинной в меньшую сторону на 14% и менее, в большую — на 25% и менее; в 75% случаев различия не превышали 30%.

В последние годы для определения СКФ широко внедряется в практику формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study):

$$\text{СКФ} + 6{,}09 \times (\text{креатинин сыворотки, моль/л})^{-0{,}999} \times (\text{возраст})^{-0{,}176} \times (0{,}762 \text{ для женщин}) \times (1{,}18 \text{ для афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки, моль/л})^{-0{,}17} \times (\text{альбумин сыворотки, г/л})^{0{,}318}.$$

Сравнительные исследования показали высокую надёжность этой формулы: более чем в 90% случаев отклонения результатов расчёта по формуле MDRD не превышали 30% от показателей измеренной СКФ. Только в 2% случаев ошибка превышала 50%.

В норме СКФ для мужчин составляет 97–137 мл/мин, для женщин — 88–128 мл/мин.

В физиологических условиях СКФ возрастает в период беременности и при употреблении пищи с высоким содержанием белка и снижается по мере старения организма. Так, после 40 лет темп снижения СКФ составляет 1% в год, или 6,5 мл/мин за десятилетие. В возрасте 60–80 лет СКФ снижается вдвое.

При патологии СКФ чаще снижается, но может и увеличиваться. При заболеваниях, не связанных с патологией почек, снижение СКФ чаще всего обусловлено гемодинамическими факторами — гипотензией, шоком,

гиповолемией, выраженной сердечной недостаточностью, дегидратацией, приёмом НПВС.

При заболеваниях почек снижение фильтрационной функции почек связано в основном со структурными нарушениями, которые приводят к снижению массы действующих нефронов, уменьшению фильтрующей поверхности клубочка, снижению коэффициента ультрафильтрации, снижению почечного кровотока, обструкции почечных канальцев.

Эти факторы обусловливают снижение СКФ при всех хронических диффузных заболеваниях почек [хроническом гломерулонефрите (ХГН), пиелонефрите, поликистозных болезнях почек и др.], поражении почек в рамках системных заболеваний соединительной ткани, при развитии нефросклероза на фоне АГ, ОПН, обструкции мочевыводящих путей, тяжёлых поражениях сердца, печени и других органов.

При патологических процессах в почках значительно реже выявляют повышение СКФ в связи с увеличением давления ультрафильтрации, коэффициента ультрафильтрации или почечного кровотока. Эти факторы имеют значение в развитии высокой СКФ в ранних стадиях СД, гипертонической болезни, СКВ, в начальном периоде формирования НС. В настоящее время длительную гиперфильтрацию рассматривают как один из неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности.

НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗЕРВА КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Скорость клубочковой фильтрации в физиологических условиях в течение дня изменяется в зависимости от физического и психологического состояния индивидуума, состава потребляемой пищи, введения ЛС. Максимальные значения выявляют после употребления в пищу большого количества мясного белка. Способность почек увеличивать СКФ в ответ на стимул был положен в основу определения резерва клубочковой фильтрации или почечного функционального резерва (ПФР).

Для оценки ПФР, как правило, используют однократную (острую) нагрузку белком или аминокислотами либо введение малых доз допамина.

Острая нагрузка белком

Проба предусматривает употребление в пищу 70–90 г мясного белка (1,5 г белка на 1 кг массы тела, что соответствует 5 г отварной говядины на 1 кг массы тела), 100 г растительного белка или внутривенное введение набора аминокислот.

У здоровых лиц в ответ на острую белковую нагрузку или введение аминокислот СКФ возрастает на 20–65% в ближайшие 1–2,5 ч после нагрузки. Средний ПФР составляет 20–35 мл/мин.

Расчёт ПФР производят по формуле:

$$ПФР=(СКФ_2–СКФ_1) : СКФ_1,$$

где $СКФ_1$ — СКФ в базальных условиях (утром, натощак), $СКФ_2$ — СКФ после введения мяса или аминокислот (стимулированная СКФ). Результат выражают в процентах.

При заболеваниях почек ПФР может сохраняться на нормальном уровне или снижаться. Резкое снижение (менее 10%) или отсутствие резерва (менее 5%) косвенно отражают состояние гиперфильтрации в функцио-

нирующих нефронах. Низкие значения ПФР можно наблюдать как при нормальной величине СКФ (в ранних стадиях развития ДН, при НС), так и при угнетении СКФ у больных с почечной недостаточностью.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПОЧЕЧНОГО ПЛАЗМОТОКА И КРОВОТОКА

Почечный кровоток — это объём крови, проходящей через почки в единицу времени (1 мин). В физиологических условиях почки получают 20–25% объёма циркулирующей крови, т.е. величина почечного кровотока у здорового человека составляет 1100–1300 мл/мин.

В пересчёте на 100 г почечной ткани кровоснабжение почки составляет 430 мл/мин, что в 6–10 раз превышает кровоснабжение сердца, головного мозга и других органов. Такой высокий уровень кровоснабжения почек определяется не состоянием их метаболизма, а назначением почек обеспечивать депурационную функцию.

Кровоснабжение почки осуществляется неравномерно: на долю коркового вещества приходится около 80% кровотока, наружной зоны мозгового вещества — около 13%, внутренней зоны — 3–5% крови, получаемой в единицу времени.

В клинической практике для определения величины почечного кровотока используют прямые и клиренсные методы исследования. Эти исследования проводят с помощью флоуметра при наличии прямого доступа к почке (в хирургической практике) или определяют концентрацию исследуемого вещества в почечной артерии и вене по принципу Фика.

В клинике внутренних болезней для определения плазменного кровотока используют клиренс веществ-маркёров, которые в процессе транспорта через почки не фильтруются, а, попадая в сосуды коркового вещества почки, которые омывают проксимальный сегмент нефрона, поступают в эпителий проксимальных почечных канальцев и секретируются впоследствии в просвет нефрона. Так как проксимальные канальцы располагаются в корковом веществе, то с помощью клиренса этих веществ получают информацию о кровоснабжении только коры почки. Поскольку вещества-маркёры не попадают в эритроциты, получаемые показатели отражают только количество плазмы, протекающей по сосудам почки.

Определение эффективного почечного плазмотока и кровотока

Клиренс подобных веществ характеризует эффективный почечный плазмоток (ЭПП). Для расчёта величины эффективного почечного кровотока (ЭПК) необходимо учитывать соотношение между эритроцитами и плазмой крови — гематокрит (Ht). Соответственно величину ЭПК рассчитывают по формуле:

$$ЭПК = ЭПП : (1 - Ht).$$

К веществам-маркёрам, клиренс которых характеризует ЭПП, относят парааминогиппуровую кислоту, гиппуран и диодон. Эти методы исследования трудоёмкие и довольно сложные, по этой причине их редко используют в клинике. В последнее время для определения почечного кровотока широкое распространение получили клиренсные методы исследования с использованием радионуклидного препарата I^{131}-гиппурана. Метод весьма прост, но требует соблюдения особых условий, необходимых для работы с

радиоактивными веществами. В норме величина ЭПП составляет 600–655 мл/мин, ЭПК — 1000–1200 мл/мин.

В физиологических условиях почечный кровоток снижается при физическом напряжении, нервном возбуждении, в процессе старения; возрастает при беременности, употреблении большого количества белка, лихорадке.

В условиях патологии, не связанной с поражением почек, снижение почечного кровотока выявляют при:

- острой и хронической циркуляторной недостаточности: шоке, гиповолемии, сердечной недостаточности;
- острых заболеваниях мочеполовой системы;
- дегидратации и электролитных нарушениях (гипонатриемия, гипокалиемия и гиперкальциемия);
- при ряде эндокринных заболеваний (патология надпочечников, гипопитуитаризм, микседема).

При заболеваниях почек причинами снижения перфузии органа выступают повреждения сосудов почек (атеросклероз, тромбоз или эмболия сосудов, системный васкулит), уменьшение ОЦК как следствие первичного поражения почек (при устранении обструктивной нефропатии, нефрокальцинозе, интерстициальном нефрите), уменьшение количества действующих нефронов, сосочковый некроз.

Гиперперфузию почек наблюдают в ранних стадиях СД, при СКВ и гиперволемическом варианте НС.

Определение фильтрационной фракции

Большое значение для характеристики почечной гемодинамики придают расчёту фильтрационной фракции, т.е. доли от величины плазмотока, которая фильтруется в клубочках за единицу времени (1 мин). Эту величину рассчитывают по формуле:

$$\text{Фильтрационная фракция} = (\text{СКФ} \times 100)/\text{ЭПП}(\%),$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтации, ЭПП — эффективный почечный плазмоток.

У здорового человека фильтрационная фракция составляет 19–20%. Её снижение характеризует избирательное угнетение фильтрационной функции почек, величина больше 20–22% отражает развитие гиперфильтрации.

Таким образом, косвенными свидетельствами гиперфильтрации считают истощение ПФР (ПФР <5%), значения фильтрационной фракции более 20–22%.

Исследование осморегулирующей функции почек

Осморегулирующую функцию почек оценивают по их способности концентрировать и разводить мочу. В клинической практике для характеристики осморегулирующей функции почек используют следующие показатели:

- относительную плотность мочи в единичном анализе;
- пробу Зимницкого (определение колебаний относительной плотности мочи в течение суток);
- осмоляльность сыворотки и мочи с расчётом концентрационного коэффициента, экскретируемой фракции осмотически активных веществ, клиренса осмотически свободной воды и реабсорбции осмотически свободной воды.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ МОЧИ В ЕДИНИЧНОМ АНАЛИЗЕ И ПРОБА ЗИМНИЦКОГО

В настоящее время самый распространённый и доступный способ определения функции почек по разведению и концентрированию мочи — определение величины относительной плотности мочи в единичном анализе или в пробе Зимницкого.

Относительная плотность мочи — менее чувствительный показатель, чем осмоляльность. На величину относительной плотности мочи влияют не только осмотически активные вещества, но и содержащиеся в моче высокомолекулярные компоненты (белки, сахар, контрастные вещества). Для нивелирования существенных различий между показателями при трактовке данных относительной плотности мочи были введены поправки на содержание в моче белка и сахара. Так, 1% сахара в моче повышает относительную плотность мочи на 0,004; 3 г белка — на 0,001. Соответственно, при концентрации белка в моче 10 г/л величину относительной плотности уменьшают на 0,003; при концентрации глюкозы 10 г/л — на 0,0038. Определение относительной плотности мочи проводят не ранее чем через 3 дня после проведения исследований с введением контрастных веществ и спустя не менее чем 3 дня после приёма диуретиков.

У здорового человека величина относительной плотности в утренней порции мочи, превышающая 1018, свидетельствует о сохранной способности почек к концентрированию мочи. Способность почек не только концентрировать, но и разводить мочу определяют в пробе Зимницкого. Она заключается в определении относительной плотности в восьми порциях мочи, собранных пациентом в течение суток с интервалом в 3 ч. Пробу проводят при обычной физической активности пациента, в условиях стандартного питьевого и пищевого режима (разрешают выпивать около 1,2 л жидкости в сутки) и не менее чем через 3–5 дней после отмены диуретиков.

У здорового человека суточное выделение мочи составляет 67–75% от количества выпитой жидкости; дневной диурез — 65–80% от количества выделенной за сутки мочи. Колебания относительной плотности мочи в норме 1005–1025.

Выделяют следующие состояния, характеризующие нарушения волюмо- и осморегулирующей функции почек на основании исследования пробы Зимницкого:

- олигурия, анурия — уменьшение количества суточной мочи;
- полиурия — превышение количества выделенной мочи над количеством выпитой жидкости;
- никтурия — увеличение диуреза в ночное время;
- изостенурия — изменение относительной плотности мочи в пределах 1010–1011, что соответствует величине относительной плотности плазмы крови и отражает полностью нарушенную способность почек к концентрированию и разведению мочи;
- гипостенурия — относительная плотность мочи во всех порциях ниже 1012, что отражает нарушение концентрирующей способности почек;
- гиперстенурия — относительная плотность мочи во всех порциях превышает 1010, что отражает нарушение функции разведения мочи.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Прямым и точным показателем осморегулирующей функции почек считают осмоляльность сыворотки крови ($P_{осм}$) и осмоляльность мочи ($U_{осм}$) с последующим расчётом производных величин, полученных на основе принципа клиренса.

Осмоляльность крови и мочи создают осмотически активные электролиты (натрий, калий, хлориды), а также глюкоза и мочевина. В норме осмоляльная концентрация сыворотки крови составляет 275–295 мОсм/л. На долю электролитов приходится основная часть осмоляльности (приблизительно удвоенная осмотическая концентрация натрия — 2×140 мОсм/л=280 мОсм/л), на долю глюкозы и мочевины — около 10 мОсм/л (из них на глюкозу — 5,5 мОсм/л, а на мочевину — 4,5 мОсм/л). В осмоляльность мочи, наряду с электролитами, вносят свой существенный вклад мочевина и аммоний.

Метод получил широкое распространение в клинической практике, но по своей доступности значимо уступает определению относительной плотности мочи. Для определения осмоляльности крови и мочи в клинической практике используют криоскопический метод, т.е. определяют точку замерзания исследуемых растворов. Доказано, что понижение точки замерзания пропорционально концентрации осмотически активных веществ. Метод исследования прост и доступен. На основании принципа клиренса проводят расчёт производных показателей.

Клиренс осмотически активных веществ ($C_{осм}$) — условный объём плазмы (в мл/мин), который очищается почкой от осмотически активных веществ за 1 мин. Его рассчитывают по формуле:

$$C_{осм}=(U_{осм}\times V) : P_{осм},$$

где V — минутный диурез.

Если предположить, что осмотическая концентрация мочи равна осмотической концентрации плазмы, то $C_{осм}=V$. При таких условиях очевидно, что почка не коцентрирует и не разводит мочу.

В условиях выделения гипотонической мочи отношение $U_{осм}/P_{осм}<1$, т.е. к моче прибавляется фракция воды, свободная от осмотических веществ. Эту воду называют осмотически свободной водой (С H_2O). В этой ситуации справедливы равенства: $V=C_{осм}+C\ H_2O$ и соответственно $C\ H_2O=V-C_{осм}$. Следовательно, клиренс осмотически свободной воды в данной ситуации характеризует способность почечных канальцев к выделению разведённой гипотонической мочи. В этих условиях значение С H_2O — всегда положительная величина. Если величина С H_2O отрицательная, это свидетельствует о процессе концентрирования в почках. В этой ситуации очевидно, что, помимо реабсорбции воды в связанном с осмотически активными веществами состоянии, дополнительно реабсорбируется осмотически свободная жидкость. Реабсорбция осмотически свободной воды (Т H_2O) в численном выражении равна С H_2O, но противоположна по знаку.

Таким образом, клиренс и реабсорбция осмотически свободной воды — количественные показатели, отражающие интенсивность работы почки по концентрированию и разведению мочи.

Экскретируемая фракция осмотически активных веществ ($EF_{осм}$) — процентное отношение осмоляльного клиренса к клиренсу креатинина.

Наряду с лабораторными методами определения осмоляльности крови и мочи широкое распространение получили расчётные методы вычисления осмоляльности крови и мочи. Осмоляльность крови рассчитывают как сумму осмоляльностей осмотически активных веществ сыворотки крови (натрия и преимущественно хлора) и осмоляльности глюкозы и мочевины. Так как осмоляльность хлора и натрия одинаковая, в формулу вводят коэффициент 2. Для расчёта осмоляльности крови используют несколько формул.

$$P_{осм}=2\times(Na+K) + (\text{концентрация глюкозы сыворотки крови} : 18) + (\text{концентрация азота мочевины сыворотки крови} : 2{,}8),$$

где концентрацию глюкозы и азота мочевины сыворотки крови выражают в мг/дл. Например, при концентрации натрия 138 ммоль/л, калия 4,0 ммоль/л, глюкозы и азота мочевины сыворотки крови 120 мг/дл (6,66 ммоль/л) и 10 мг/дл (3,6 ммоль/л) соответственно осмоляльность плазмы составит:

$$P_{осм}=[2\times(138+4{,}0)]+[120 : 18]+[14 : 2{,}8]=284{,}0+6{,}7+3{,}6=294{,}3 \text{ Осм/л}.$$

Часто вышеприведённую формулу ещё более упрощают, и расчёты проводят по нижеприведённой формуле:

$$P_{осм}=2\times Na_{сыв}+(\text{концентрация глюкозы сыворотки крови} : 18)+(\text{концентрация азота мочевины сыворотки крови} : 2{,}8),$$

где концентрацию глюкозы и азота мочевины выражают в мг/дл, $Na_{сыв}$ — концентрация натрия в сыворотке крови.

Разница между вычисленной и измеренной величиной осмоляльности крови обычно не превышает 10 Осм/л. Эта разница представляет собой осмолярный промежуток (интервал). Промежуток более 10 Осм/л выявляют при высокой концентрации липидов или белков крови, а также в условиях метаболического ацидоза за счёт увеличения в крови концентрации молочной кислоты.

Для расчёта осмоляльности мочи наиболее часто используют следующую формулу:

$$U_{осм}=2\times(U_{Na}+U_K+U\ NH_4)+U_{мочевины},$$

где $U_{осм}$ — осмоляльность мочи; U_{Na}, U_K, $U\ NH_4$, $U_{мочевины}$ — осмоляльность в моче натрия, калия, аммония и мочевины соответственно. Осмолярный интервал мочи в норме равен 80–100 Осм/л.

Показатели осморегулирующей функции почек в норме: $P_{осм}$ — 275–295 Осм/л, $U_{осм}$ (при диурезе около 1,5) — 600–800 Осм/л, $C_{осм}$ не превышает 3 л/мин, $EF_{осм}$ не превышает 3,5%, $C\ H_2O$ от –0,5 до –1,2 л/мин, $T\ H_2O$ от 0,5 до 1,2 л/мин.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ В ИССЛЕДОВАНИИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Нагрузочные пробы на концентрирование и разведение мочи в клинической практике используются давно и широко.

Пробы на концентрирование мочи

Они характеризуют способность почек выделять увеличенное количество осмотически активных веществ для поддержания гомеостаза в условиях ис-

кусственно созданной дегидратации. Среди данного вида проб используют 36-часовую дегидратацию (проба Фольгарда), 24-х часовую дегидратацию, 18-часовую дегидратацию (с и без предварительного введения мочегонных препаратов), пробу с питрессином (вазопрессином), пробу с синтетическим аналогом вазопрессина.

При 36-часовой дегидратации относительная плотность мочи в норме должна достигать 1025–1040 г/л, а осмоляльность — 900–1200 мОсм/л; при 24-часовой дегидратации относительная плотность мочи 1022–1032 г/л, а осмоляльность 900–1100 мОсм/л соответственно. Однако в связи с нефизиологичными условиями проведения проб и тяжёлой переносимостью этих исследований больными временной интервал депривации сократили и ограничили 18 ч (больного лишают жидкости на период с 15 ч предшествовавшего дня до 9 ч дня исследования). Относительная плотность мочи в утренней порции в день исследования в норме должна составлять 1020–1024 г/л, а осмоляльность мочи — 800–1000 мОсм/л. Для достижения более быстрой и полной дегидратации можно использовать дополнительное введение петлевых диуретиков (за 6 ч до начала депривации) с последующей дегидратацией в течение 16–18 ч. В этих условиях максимальные значения относительной плотности и осмоляльности мочи соответствуют таковым при 24-часовой депривации.

Широко распространён для исследования концентрирующей способности почек тест с подкожным или внутримышечным введением 5 единиц питрессина. Препарат вводят вечером накануне дня обследования и затем в течение дня определяют относительную плотность и/или осмоляльность мочи. У здорового человека относительная плотность возрастает до 1024, а осмоляльность — до 900–1200 мОсм/л.

В настоящее время для определения способности почек к максимальному концентрированию мочи используют метод с введением 1-диамино-8-D-аргинин-вазопрессина (десмопрессин) — синтетический аналог аргинин-вазопрессина. Он обладает выраженными антидиуретическими свойствами и практически лишён сосудосуживающего эффекта. Пути его введения различны: интраназально, внутримышечно, внутривенно, подкожно. Максимальные значения осмоляльности мочи при введении десмопрессина достигают 1200 мОсм/л, относительная плотность мочи — 1028–1032.

Нарушение функции осмотического концентрирования констатируют при неспособности почек в пробах на концентрирование увеличивать относительную плотность мочи более 1016–1020, значениях осмоляльности мочи в пробах на концентрирование ниже 800 мОсм/л.

О полном выпадении функции осмотического концентрирования свидетельствуют:

- изостенурия — равенство осмоляльностей сыворотки крови и мочи (275–295 мОсм/л);
- относительная плотность мочи 1010–1011, что характеризует полное прекращение процессов концентрирования и разведения мочи;
- гипостенурия — состояние, при котором значения максимальной осмоляльности мочи ниже осмоляльности плазмы (200–250 мОсм/л), а относительная плотность мочи ниже 1010, что свидетельствует о полном прекращении процессов концентрирования мочи и о постоянстве процессов разведения мочи.

Как изостенурия, так и гипостенурия свидетельствует о тяжёлом поражении почек. Их выявляют при ХПН и тубулоинтерстициальных нефропатиях.

Нарушение функции осмотического концентрирования наблюдают при всех хронических заболеваниях почек в стадии умеренно выраженной почечной недостаточности, злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ), синдроме Фанкони, питрессинрезистентном ноктуральном нефрогенном несахарном диабете, серповидно-клеточной анемии, употреблении пищи с малым количеством животного белка (у вегетарианцев).

Пробы на разведение

Они характеризуют способность почек максимально разводить мочу в условиях искусственно созданной гипергидратации. Состояние гипергидратации достигают водной нагрузкой, которая может быть однократной или длительной.

При однократной водной нагрузке испытуемому натощак в течение 30–45 мин предлагают выпить жидкость (вода, слабый чай) из расчёта 20–22 мг/кг массы тела. Затем собирают порции мочи, в которых определяют относительную плотность и осмоляльность. При длительной водной нагрузке испытуемые в течение 30–40 мин выпивают жидкость в количестве, равном 2% от массы тела. В последующие 3 ч каждые 30 мин собирают порции мочи для исследований. В дальнейшем водную нагрузку поддерживают, допивая каждые 30 мин жидкость, объём которой на 50 мл больше порции выделенной мочи.

У здоровых лиц при проведении пробы на максимальное разведение относительная плотность мочи снижается до 1003, осмоляльность мочи — до 50 мОсм/л. В течение первых 2 ч пробы выделяется более 50% от общего объёма выпитой жидкости, в течение 4 ч — более 80%. Максимальная скорость выделения мочи превышает 2–3 мл/мин. Концентрационный индекс всегда меньше 1, чаще 0,2–0,3; осмолярный клиренс существенно не изменяется. Клиренс осмотически свободной воды — величина всегда положительная и, как правило, составляет более 10 мл/мин.

Нарушение функции разведения мочи констатируют при неспособности почек в пробах на разведение снижать относительную плотность мочи ниже 1004–1005, значениях осмоляльности мочи, превышающих 80 мОсм/л, в пробах на разведение.

О полном выпадении функции осмотического разведения свидетельствуют изостенурия и гиперстенурия. У здорового человека неспособность выделять разведённую мочу наблюдают при переходе от длительной гипокинезии к обычной двигательной активности (космические полёты). Задержка выделения воды обусловлена компенсаторным перераспределением жидкостных пространств.

В клинической практике нарушение способности почек к максимальному разведению, не связанное непосредственно с патологией почек, выявляют при синдромах с избыточной продукцией антидиуретического гормона. Это возможно при эктопической секреции антидиуретического гормона (рак лёгкого, поджелудочной железы, лейкозы, лимфома Ходжкина, тимома); заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) — опухоли головного мозга, энцефалит, менингит; некоторых заболеваниях лёгких (пневмонии, туберкулёз, абсцесс). Кроме того, нарушение способности к разведению

отмечают при надпочечниковой недостаточности, гипотиреозе, сердечной недостаточности, циррозе печени, ожирении, синдроме мальабсорбции. Эти нарушения могут возникать при приёме ряда ЛС (аналогов антидиуретического гормона, ЛС, стимулирующих продукцию антидиуретического гормона, амитриптилина, барбитуратов, никотина, морфина, производных сульфонилмочевины и др.).

В нефрологической практике нарушение способности к разведению мочи наблюдают при хронических диффузных заболеваниях почек и у больных с трансплантированной почкой.

Исследование функции почек по регуляции кислотно-основного состояния

Поддержание КОС с сохранением стабильного pH артериальной крови осуществляется гомеостатическими механизмами, в основе которых лежат физико-химические свойства крови и тканей, а также физиологические процессы, происходящие в лёгких, почках, печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

В клинической практике для оценки способности почек поддерживать КОС применяют исследование pH мочи, секрецию аммиака, секрецию титруемых кислот, экскрецию бикарбонатов.

У здорового человека pH мочи в нормальных условиях колеблется в пределах 4,5–7,5, чаще смещаясь к низким значениям (в кислую сторону). Перегрузка мясной пищей способствует выделению более кислой мочи, в то время как овощная диета, обильное щелочное питьё значительно повышают pH мочи.

Экскреция титруемых кислот характеризует количество секретируемых ионов водорода, связанных с анионами фосфатов и слабых органических кислот. Её определяют титрованием мочи раствором щёлочи до уровня pH крови.

В норме экскреция титруемых кислот составляет 10–30 ммоль/сут, или 7–21 мкмоль/мин; экскреция бикарбонатов — 1–2 ммоль/сут; секреция аммиака — 30–60 ммоль/сут (21–35 мкмоль/мин).

Аммиак, связываясь с водородом, способствует выведению анионов сильных кислот (в виде солей аммония). Анионы слабых кислот выделяются в виде титруемых кислот. Общая экскреция почкой кислот — общая экскреция H^+ — составляет 40–90 ммоль/ сут.

Пределом выведения кислот выступает тот уровень титрационной кислотности и экскреции аммиака, при котором pH мочи достигает 4,5. При pH мочи ниже 6,0, т.е. в условиях полной реабсорбции бикарбонатов, общая экскреция ионов водорода составляет сумму суточной экскреции аммония и титруемых кислот.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ КИСЛОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Из кислотных нагрузочных проб в клинике чаще используют пробы с нагрузкой аммонием. Существуют 2 варианта этой пробы: с однократной нагрузкой аммония хлоридом (0,1 г/кг массы тела) — проба Вронга и Девиса, проба с длительной нагрузкой аммония хлоридом (по 0,1 г/кг массы тела ежедневно в течение 4–5 дней) — проба Элкинтона. Оценку проб проводят по степени снижения pH мочи, экскреции титруемых кислот и аммония.

О сохранности кислотовыделительной функции почек в пробе Вронга и Девиса свидетельствует снижение pH мочи ниже 5,3; уровень экскреции титруемых кислот выше 25 мкмоль/мин, экскреция аммония более 35 мкмоль/мин и общая экскреции ионов водорода — более 60 мкмоль/мин.

В пробе Элкинтона у здоровых лиц pH мочи составляет менее 5,0, суточная экскреция аммония превышает 60 ммоль, водородных ионов — 96 ммоль, суммарная экскреция аммония и титруемых кислот превышает исходный уровень более чем на 120 ммоль/сут.

Нарушение кислотовыделительной функции почек характеризуется не соответствующим степени системного ацидоза высоким pH мочи и снижением экскреции титруемых кислот и ионов аммония. Нарушенную способность адекватно снижать pH мочи и снижение экскреции титруемых кислот выявляют при почечном канальцевом ацидозе, гипокалиемии и гиперкальциурии. При ХПН и гиперкальциурии снижена экскреция аммония.

Глава 5
Почечная регуляция объёма жидкости, баланса натрия и калия

Важнейшей функцией почек считают обеспечение постоянства водных пространств организма (объём циркулирующей крови, внеклеточной и внутриклеточной жидкости) и поддержание гомеостаза натрия, калия и других электролитов. Настоящая глава посвящена роли почек в регуляции баланса двух важнейших электролитов — натрия и калия.

В организме человека вода составляет от 45 до 75% массы тела. Она распределена в двух важнейших водных пространствах — внутриклеточном и внеклеточном, которые отделены друг от друга клеточной мембраной. На долю внутриклеточной жидкости приходится около 60% всего количества воды в организме. Внеклеточная жидкость распределена в плазме, интерстиции (интерстициальная жидкость и лимфа), костной и хрящевой ткани, а также представлена трансцеллюлярной жидкостью (моча, вода содержимого ЖКТ, цереброспинальная жидкость и так далее). Трансцеллюлярная жидкость по объёму составляет примерно половину всего количества внеклеточной жидкости.

Натрий выступает основным катионом внеклеточной жидкости, хлор и бикарбонаты — основными анионами. Основной катион внутриклеточной жидкости — калий, основные анионы — неорганические и органические фосфаты и белки.

ПОЧЕЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ БАЛАНСА НАТРИЯ И ОБЪЕМА ЖИДКОСТИ

В норме концентрация натрия в плазме и интерстициальной жидкости составляет от 136 до 145 ммоль/л. Увеличение концентрации натрия в крови более 145 ммоль/л называют гипернатриемией, при этом концентрацию электролита в крови, близкую 160 ммоль/л, рассматривают как неотложную ситуацию. Снижение концентрации натрия в крови менее 135 ммоль/л называют гипонатриемией. Снижение концентрации натрия ниже 115 ммоль/л представляет угрозу для жизни. Во внутриклеточной жидкости содержание натрия составляет лишь 10% по сравнению с внеклеточной жидкостью, концентрация хлоридов и бикарбонатов в ней низкая. Осмотическая концентрация плазмы, жидкости интерстиция и внутриклеточной жидкости не различаются.

Суточное потребление поваренной соли (натрия хлорида) здоровым человеком в России составляет примерно 160–170 ммоль/сут. Из этого количества 165 ммоль выводится с мочой и приблизительно 5 ммоль — с калом.

Баланс натрия регулируют почки. Транспорт натрия в нефроне включает в себя клубочковую фильтрацию и реабсорбцию электролита в канальцах. В клубочке натрий фильтруется полностью. Около 70% профильтровавшегося натрия реабсорбируется в проксимальных канальцах. Дальнейшая реабсорбция электролита происходит в нисходящем тонком сегменте, восходящем тонком сегменте, дистальном прямом канальце петли Генле, что играет важную роль в создании осмотического градиента почечного интерстиция. В дистальных канальцах и кортикальной собирательной трубке происходит сочетанная реабсорбция натрия и хлоридов. Энергию для этого процесса обеспечивает Na^+, K^+-АТФаза.

Регуляция баланса натрия тесно сопряжена с регуляцией жидкостных объёмов. Так, при резком увеличении поступления поваренной соли в организм экскреция её с мочой возрастает, но стабильное состояние устанавливается только через 3–5 дней. В начальном периоде имеет место положительный баланс натрия — задержка электролита в организме. Он характеризуется одновременно увеличением объёма внеклеточной жидкости, её задержкой и увеличением массы тела. Затем в ответ на увеличение объёма внеклеточной жидкости возрастает экскреция натрия и восстанавливается натриевый баланс. Соответственно, когда потребление поваренной соли резко уменьшается, возникает противоположный эффект. Приблизительно в течение 3 дней снижается экскреция натрия. За этот короткий период отрицательного натриевого баланса происходит снижение общего количества воды в организме и соответственно массы тела. Таким образом, в физиологических условиях в ответ на увеличение объёма внеклеточной жидкости развивается натрийурез, а при его снижении — задержка натрия. В условиях патологии связь между объёмом внеклеточной жидкости и экскрецией почками натрия нарушается, что клинически проявляется развитием отёков или состояния дегидратации.

Механизмы, посредством которых почки регулируют постоянное содержание натрия, а следовательно, и воды в организме, сложны и многогранны. Выделение натрия с мочой определяют по разнице между величиной профильтровавшегося в клубочках натрия и величиной его реабсорбции:

$$E_{Na}=F_{Na}-R_{Na},$$

где E_{Na} — экскреция натрия с мочой, F_{Na} — количество профильтровавшегося натрия,

$$F_{Na}=P_{Na}\times СКФ,$$

где P_{Na} — концентрация натрия в крови, R_{Na} — реабсорбция натрия.

Поскольку концентрация натрия в крови, как правило, величина малоизменяющаяся, регуляцию почечной экскреции натрия рассматривают с позиций регуляции СКФ и реабсорбции электролита.

Скорость клубочковой фильтрации принято определять как первый фактор контроля экскреции натрия. Однако, как следует из клинических наблюдений и данных экспериментов, даже значительные изменения фильтрационной функции почек (вплоть до состояния ХПН), как правило, не нарушают баланс натрия в организме. Сниженную СКФ, как определяющий фактор водно-электролитных нарушений, выявляют редко: при остром нефритическом синдроме, в олигурической стадии ОПН, в фазе

нарастания отёков при НС; также наблюдают при острых расстройствах кровообращения (острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок), после острой кровопотери.

КАНАЛЬЦЕВАЯ РЕАБСОРБЦИЯ

Это основной фактор регуляции баланса натрия. Процесс находится под контролем гормонов, важнейшим из которых считают альдостерон, а также физических факторов, действующих в области проксимального канальца, и перераспределения внутрипочечного кровотока.

Альдостерон

Среди факторов регуляции баланса натрия этот гормон имеет наибольшее значение. Его характеризуют как второй фактор контроля экскреции натрия. Основные физиологические эффекты альдостерона — регуляция объёма внеклеточной жидкости и гомеостаза калия. Объём внеклеточной жидкости регулируется альдостероном опосредованно через влияние на транспорт натрия. Гормон оказывает своё воздействие преимущественно в корковых собирательных трубках и определённых сегментах дистального отдела нефрона, где посредством сложных внутриклеточных преобразований альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и увеличивает секрецию калия в просвет почечного канальца. Клинические наблюдения подтверждают важную роль альдостерона в регуляции натриевого гомеостаза. Так, у больных с надпочечниковой недостаточностью выявляют значительный натрийурез; у пациентов с низким объёмом внеклеточной жидкости возникает активная стимуляция секреции альдостерона, а при гиперволемии секреция альдостерона, наоборот, снижается.

«Третий фактор»

Другие факторы регуляции натриевого баланса объединены под общим названием «третий фактор». В их число включены факторы гормональные (предсердный натрийуретический гормон, катехоламины, кинины и простагландины), физические, действующие через стенку почечных канальцев (гидростатическое давление и онкотическое давление в почечных капиллярах); и гемодинамические (усиление медуллярного почечного кровотока, перераспределение внутрипочечного кровотока).

Предсердный натрийуретический пептид способствует развитию диуреза, усиливает выделение натрия, хлора и калия с мочой. Механизм натрийуретического действия гормона сложен. Большую роль в развитии натрийуреза отводят увеличению клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции, прямому действию гормона на почечные канальцы со снижением реабсорбции натрия преимущественно в области кортикальных собирательных трубок; определённую роль в развитии натрийуреза играет блокада гормоном продукции альдостерона.

Роль катехоламинов в регуляции экскреции натрия связана с воздействием на силы Старлинга в периферических капиллярах и изменением почечной гемодинамики.

Натрийуретический эффект кининов и простагландинов связывают с их сосудорасширяющими свойствами, перераспределением внутрипочечного кровотока и изменением осмотического градиента в мозговом веществе почек. Не исключают и прямого действия кининов и простагландинов на транспорт натрия в дистальных отделах нефрона и проксимальных канальцах.

Среди физических факторов, влияющих на экскрецию натрия, важную роль придают силам Старлинга, действующим через капиллярную стенку в области проксимальных канальцев. Уменьшение онкотического давления в околоканальцевых капиллярах и/или увеличение гидростатического давления в них сопровождается снижением реабсорбции натрия и усилением натрийуреза, и наоборот: при повышении онкотического давления в капиллярах реабсорбция натрия в проксимальном отделе нефрона возрастает. Низкое онкотическое давление в выносящей клубочковой артериоле выявляют при гипопротеинемии, в том числе при НС, а также при состояниях с высоким объёмом внеклеточной жидкости, что объясняет снижение проксимальной реабсорбции натрия. Увеличение онкотического давления за счёт перфузии околоканальцевых капилляров раствором с высоким содержанием альбумина приводит к нормализации реабсорбции натрия.

ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА

Роль этого фактора в механизмах регуляции экскреции натрия остаётся до конца не установленной и требует уточнения. Скорее всего, он оказывает несущественное влияние на регуляцию водно-солевого баланса.

Таким образом, почки поддерживают водно-натриевый гомеостаз посредством сложных механизмов. При этом ведущую роль в них играет гормональная система почек и надпочечников. Указанные механизмы обеспечивают высокую эффективность сохранения постоянства натрия в организме. Нарушения водно-электролитного баланса организма развиваются при срыве в системах его регуляции и могут быть связаны с внепочечными причинами и поражением почек.

Нарушения метаболизма натрия

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л. В норме снижение поступления натрия в организм не приводит к развитию гипонатриемии, так как одновременно уменьшается и выделение воды.

Этиология и патогенез

При патологии причинами развития гипонатриемии могут быть ситуации, связанные:

- с почечными и внепочечными потерями натрия при условии, что потери электролита превышают общее поступление его в организм;
- с разведением крови (за счёт избыточного поступления воды при полидипсии или усиленной продукции АДГ при синдроме непропорциональной продукции АДГ);
- с перераспределением натрия между внеклеточным и внутриклеточным сектором, что может иметь место при гипоксии, длительном использовании дигиталиса и избыточном потреблении этанола.

Патологические потери натрия классифицируют как внепочечные (экстраренальные) и почечные (ренальные).

Основные экстраренальные источники потерь натрия: ЖКТ (при рвоте, поносе, свищах, панкреатите, перитоните), кожа (потери с потом при тепловых воздействиях, муковисцидоз, повреждения кожи вследствие ожога, воспаления), массивные кровотечения, парацентез, секвестрация крови

вследствие обширных травм конечностей, расширения периферических сосудов. Потери натрия с мочой могут иметь место как при неизменённых почках (использование осмотических диуретиков, дефицит минералокортикоидов), так и при почечной патологии.

Основные заболевания почек, приводящие к потере натрия — ХПН, неолигурическая ОПН, период восстановления после олигурической ОПН, сольтеряющие нефропатии: устранение обструктивной нефропатии, нефрокальциноз, интерстициальный нефрит, кистозные болезни мозгового вещества почек (нефронофтиз, губчатая медуллярная болезнь), синдром Барттера. Для всех указанных состояний характерна неспособность эпителия почечных канальцев нормально реабсорбировать натрий даже в условиях максимальной гормональной стимуляции его реабсорбции.

Варианты гипонатриемии

Главный механизм развития гипонатриемии — потеря натрия или нарушение выделения воды — определяет гемодинамический вариант гипонатриемии: гиповолемический, гиперволемический или изоволемический.

Гиповолемическая гипонатриемия развивается у больных при потере натрия и воды через почки, ЖКТ или вследствие кровотечения или перераспределения объёма крови (при панкреатитах, ожогах, травмах). Клинические проявления соответствуют гиповолемии (гипотензия, тахикардия, усиливающиеся в положении стоя; сниженный тургор кожи, жажда, низкое венозное давление). В этой ситуации гипонатриемия развивается вследствие избыточного восполнения жидкости.

Основной признак гиперволемической гипонатриемии — отёки. У таких больных снижен почечный кровоток, уменьшена СКФ, увеличена проксимальная реабсорбция натрия и резко снижена экскреция осмотически свободной воды. Этот вариант водно-электролитных нарушений развивается при застойной сердечной недостаточности и тяжёлых поражениях печени. Его считают плохим прогностическим признаком. При НС гипонатриемия выявляется редко.

Изоволемическая гипонатриемия развивается при задержке в организме 3–5 л воды, из которых 2/3 распределяется в клетки, вследствие чего отёков не возникает. Этот вариант наблюдают при синдроме непропорциональной секреции АДГ, а также при хронической и ОПН.

Клинические проявления

При гипонатриемии развивается неврологическая симптоматика (от тошноты, головной боли, потери сознания до комы и летального исхода). Тяжесть проявлений зависит как от степени гипонатриемии, так и от темпов её нарастания. Быстрое снижение содержания внутриклеточного натрия осложняется перемещением воды внутрь клетки, что может привести к отёку головного мозга. Концентрация натрия в сыворотке крови ниже 110–115 ммоль/л представляет риск для жизни больного и требует интенсивного лечения.

Основные принципы лечения гипонатриемии

Для успешной коррекция гипонатриемии необходимо предварительно оценить гемодинамический вариант электролитного нарушения.

При выявлении гиповолемической гипонатриемии лечебные мероприятия направлены на восстановление дефицита жидкости. Вводят 0,9% раствор натрия хлорида с рассчитанной скоростью до исчезновения симптомов гиповолемии. Если причиной гиповолемии выступает избыточное и длительное ис-

пользование мочегонных ЛС, дополнительно к восполнению объёма жидкости вводят от 30 до 40 ммоль/л калия.

При гипонатриемии с нормальным ОЦК терапию проводят в зависимости от причины, вызвавшей нарушение баланса натрия. При заболеваниях почек, приводящих к потере натрия, следует увеличить количество вводимого натрия. В случае использования больших доз диуретиков проводят коррекцию уровня как натрия, так и калия. Если гипонатриемия возникла в результате применения больших количеств гипоосмолярной жидкости, необходимо ограничить введение воды и провести коррекцию содержания натрия.

При гипонатриемии с гипергидратацией поступление воды уменьшают до 500 мл/сут, стимулируют её выведение петлевыми, но не тиазидными диуретиками; при сердечной недостаточности назначают ингибиторы АПФ, может возникать необходимость использования перитонеального диализа и гемодиализа. Коррекцию тяжёлой гипонатриемии необходимо проводить постепенно и очень осторожно, так как быстрое введение натрия может вызвать опасные неврологические расстройства. Первый этап лечения заключается в повышении содержания натрия сыворотки крови до 125–130 ммоль/л с применением гипертонических (3–5%) растворов натрия хлорида; на втором этапе осуществляют медленную коррекцию уровня натрия изотоническими растворами.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Гипернатриемия — состояние, характеризующееся увеличением концентрации натрия в сыворотке крови свыше 145 ммоль/л.

В норме при увеличении концентрации натрия во внеклеточной жидкости тотчас же включаются компенсаторные механизмы, направленные на восстановление натриевого гомеостаза (жажда, перераспределение воды во внеклеточный сектор, секреция АДГ с задержкой воды почками). Гипернатриемия развивается при нарушении компенсаторных реакций и свидетельствует о нарушениях в системе почечной регуляции баланса натрия.

Этиология и патогенез

В основе развития гипернатриемии лежат два основных механизма — дефицит воды в организме и избыточное поступление в организм натрия.

Дефицит воды может быть связан с недостаточным её поступлением в организм, однако основной причиной развития дефицита воды считают усиленную её потерю. Потеря воды может сопровождаться одновременной потерей натрия или быть изолированной.

Сочетанная потеря воды и натрия имеет место при избыточном потоотделении, а также при развитии осмотического диуреза (СД с глюкозурией, ХПН, полиурическая стадия ОПН). Изолированная потеря воды имеет место при развитии усиленного водного диуреза при несахарном диабете центрального генеза, нефрогенном несахарном диабете и несахарном диабете, развившемся под воздействием ЛС.

Избыточное поступление натрия с пищей, введение гипертонических растворов и состояние гиперальдостеронизма также могут быть причиной гипернатриемии. Гипернатриемия, развившаяся в условиях обычного поступления натрия в организм, связана с выходом натрия из клеток во внеклеточное пространство, что сопряжено с созданием в нём высокого осмотического градиента. По законам сохранения осмотического равновесия из клеток начинает выходить вода и развивается внутриклеточная

дегидратация, которая служит проявлением всех видов гипернатриемий, в то время как объём внеклеточной жидкости может быть различным.

Варианты гипернатриемии

Гемодинамический вариант гипернатриемии зависит от распределения натрия во внутрисосудистом и интерстициальном пространствах. В клинике выделяют несколько вариантов гипернатриемии —гиповолемическую, гиперволемическую и изоволемическую.

Гиповолемическая гипернатриемия развивается вследствие потери гипотонической жидкости через почки, желудочно-кишечный и респираторный тракт или кожу. Основные причины развития гиповолемической гипернатриемии в нефрологической практике — длительное использование осмотических диуретиков, ОПН в стадии полиурии, ХПН в фазе полиурии, постобструктивная нефропатия, лечение перитонеальным диализом.

Причиной гиперволемической гипернатриемии чаще всего выступают ятрогенные факторы — введение гипертонических растворов, ЛС. В патологии этот вариант электролитных нарушений наблюдают при избыточной продукции минералокортикоидов, эстрогенов, синдроме Иценко–Кушинга, СД. Основные причины развития гиперволемической гипернатриемии в нефрологической практике —острый нефритический синдром, ОПН в стадии олигурии, ХПН в стадии олигурии, нефротический синдром. Положительный баланс натрия в этих условиях в значительной степени определён снижением СКФ.

Основной причиной изоволемической гипернатриемии выступает несахарный диабет. Из-за отсутствия продукции АДГ (несахарный диабет центрального генеза) или нечувствительности почек к АДГ (почечный несахарный диабет) в большом количестве выделяется гипотоническая моча. В ответ на потерю жидкости возникает стимуляция центра жажды, и потеря жидкости восполняется. Гипернатриемия при этих состояниях, как правило, невысокая.

Клинические проявления непосредственно гипернатриемии связаны с поражением ЦНС и находятся в прямой зависимости от уровня натрия в крови. При умеренной гипернатриемии (концентрация натрия в крови менее 160 ммоль/л) ранними признаками нарушения электролитного баланса выступают неврологические проявления: раздражительность, сонливость, слабость. При возрастании уровня натрия в крови свыше 160 ммоль/л развиваются судороги, кома. При сохранении этой концентрации натрия в течение 48 ч смертность больных составляет более 60%. Непосредственной причиной смерти в этой ситуации является внутриклеточная дегидратация, приводящая к необратимым изменениям в системе сосудов головного мозга. В то же время длительно существующая (хроническая) умеренная гипернатриемия, как правило, лишена определённой неврологической симптоматики. Это связано с тем, что в ответ на дегидратацию в клетках сосудов головного мозга синтезируются «идиогенные осмоли», которые препятствуют потере жидкости клетками головного мозга. Это обстоятельство необходимо учитывать, так как при быстрой регидратации таких больных может возникнуть отёк головного мозга.

Основные принципы лечения гипернатриемии

Основной принцип лечения гипернатриемий заключается во введении адекватного количества воды. Для этого необходимо рассчитать имеющий-

ся дефицит воды. Исходя из положения, что в норме вода составляет 60% массы тела, имеющийся дефицит воды рассчитывают по формуле:

$$\text{Дефицит воды} = 0{,}6 \times \text{масса тела (кг)} \times (1 - 140/P_{Na}),$$

где P_{Na} — концентрация натрия в сыворотке крови.

В условиях остро развившейся гипернатриемии восполнение дефицита воды следует проводить быстро, чтобы предупредить риск отёка головного мозга в связи с накоплением в нём натрия и высокоосмотических органических веществ. В этой ситуации при введении воды удаётся быстро вытеснить натрий во внеклеточное пространство.

В то же время в условиях хронической гипернатриемии быстрое введение жидкости опасно и может привести к отёку головного мозга. Это связано с тем, что органические вещества и электролиты уже накопились в мозге и на их удаление требуется от 24 до 48 ч. При наличии клинических симптомов хронической гипернатриемии тактика врача заключается в первоначальном быстром введении такого объёма жидкости, чтобы концентрация натрия снижалась не более чем на 1–2 ммоль/(л·ч). После исчезновения клинической симптоматики гипернатриемии оставшийся дефицит воды восполняют в течение 24–48 ч. В течение всего периода лечения необходимо постоянное и тщательное наблюдение за неврологическим статусом пациента. Ухудшение состояния после периода острого введения жидкости может свидетельствовать о развитии отёка головного мозга, что требует срочного прекращения процедуры.

Способы введения воды пациентам различны — от употребления внутрь до введения через назогастральный зонд или внутривенно. Для внутривенного введения лучше использовать гипотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы. Вводить чистую воду нельзя из-за опасности развития гемолиза. При назначении растворов, содержащих глюкозу, одновременно используют рассчитанную дозу инсулина.

Нарушения метаболизма калия

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Гипокалиемия — состояние, при котором концентрация калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л (приводят и более жёсткие критерии гипокалиемии — уровень калия ниже 3,2 ммоль/л).

Этиология и патогенез

Условно гипокалиемию разделяют на так называемую псевдогипокалиемию, т.е. протекающую без потерь калия, и гипокалиемию с потерей калия.

Псевдогипокалиемия развивается при неадекватном поступлении калия в организм (синдром истощения) или перемещении калия из внеклеточного пространства во внутриклеточное. Перемещению электролита во внутриклеточное пространство способствуют гормоны (инсулин и адреналин). К гипокалиемии приводит повышение уровня инсулина, вызванное гипергликемией или введением экзогенного инсулина. Эндогенное выделение катехоламинов при стрессах или применение β_2-адреномиметиков также сопровождается снижением концентрации калия в сыворотке крови. Перераспределение калия с перемещением его внутрь клеток возникает при наследственном гипокалиемическом периодическом параличе, тиреотоксикозе (тиреотоксический гипокалиемический паралич).

В клинической практике более часто встречают гипокалиемию, обусловленную потерей калия. Потери калия разделяют на внепочечные (как правило, через ЖКТ) и почечные. Разграничение этих состояний основано на определении концентрации хлоридов в моче. При выделении с мочой хлоридов <15 ммоль/л с большой степенью вероятности предполагают потерю электролитов через ЖКТ.

Основные причины внепочечных потерь калия: постоянная рвота (неврогенная анорексия, заболевания ЖКТ), диарея (заболевания ЖКТ, избыточное использование слабительных ЛС). В этих ситуациях гипокалиемия, как правило, сопровождается развитием метаболического алкалоза, который возникает в связи с истощением запасов хлоридов в организме, что адаптивно приводит к интенсивной реабсорбции хлоридов в почках и повышению почечной экскреции калия.

Диагностируют почечные потери калия в том случае, когда у больных с гипокалиемией выявляют «не соответствующее состоянию» избыточное выведение калия и хлоридов с мочой (калийурия более 20 ммоль/сут, экскреция хлоридов более 60 ммоль/л). Заболевания, протекающие с подобными электролитными нарушениями, различаются уровнем АД. В связи с этим в классификации причин почечных потерь калия выделены 2 группы патологических состояний: нормотензивные (группа А) и гипертензивные (группа Б) состояния. Последнюю группу дополнительно подразделяют в зависимости от уровня циркулирующего альдостерона и ренина плазмы.

Нормотензивные состояния (группа А):

- злоупотребление диуретиками (петлевыми, тиазидными, ацетазоламидом);
- синдром Барттера;
- синдром Гительмана;
- иммунный калийпенический интерстициальный нефрит;
- почечный канальцевый ацидоз I и II типа.

Гипертензивные состояния (группа Б):

- с высоким уровнем альдостерона и ренина (первичный альдостеронизм на фоне аденомы и гиперплазия надпочечников);
- с высоким уровнем альдостерона и низким уровнем ренина (ЗАГ, реноваскулярная АГ, опухоль, секретирующая ренин);
- с низким уровнем альдостерона и ренина (использование минералокортикоидов, глициризиновой кислоты, карбенонсолона);
- с нормальным уровнем альдостерона и ренина (синдром Иценко–Кушинга).

Среди почечных потерь калия группы А преобладают злоупотребление диуретиками и синдром Гительмана.

В клинической практике гипокалиемия достаточно часто развивается при **злоупотреблении диуретиками или слабительными**. Как правило, эта ситуация характерна для молодых женщин, строго следящих за своей фигурой в связи с особенностями характера или профессии. Основными клинико-лабораторными проявлениями выступают слабость, гипокалиемия и гипохлоремия, метаболический алкалоз, высокая концентрация калия и хлора в моче (концентрация хлора более 60 ммоль/л), нормальные значения АД. Для диагностики этого состояния необходимо провести тщательный сбор анамнеза больного и подтвердить наличие диуретиков в нескольких пробах мочи.

Более редко диагностируемый **синдром Барттера** по своим клинико-лабораторным проявлениям малоотличим от злоупотребления диуретиками. Однако синдром Барттера — патология, как правило, раннего детского возраста. Чаще всего его выявляют у детей с нарушениями внутриутробного развития (внутриутробная задержка развития, многоводие), и часто при преждевременных родах. Основными клиническими признаками выступают гипокалиемия, полиурия с калиевым изнурением, низкие значения АД, вторичный гиперальдостеронизм и метаболический алкалоз. Содержание Mg^{2+} в крови и экскреция Ca^{2+} с мочой находятся в пределах нормальных значений. При синдроме Барттера выявляют гиперплазию юкстамедуллярного аппарата, которая сопровождается резким повышением продукции ренина и альдостерона. Выраженные электролитные нарушения при этом синдроме обусловлены генными нарушениями, которые связаны с мутацией TALH-гена, ответственного за реабсорбцию хлоридов в дистальном прямом канальце.

Синдром Гительмана, описанный в конце 1960-х годов, в настоящее время рассматривают в качестве самой частой причина гипокалиемического поражения почек. Более 50% всех случаев гипокалиемий связано именно с этим синдромом. Болезнь развивается у взрослых лиц и проявляется умеренно выраженной гипокалиемией (калий сыворотки крови находится в пределах 2,4–3,2 ммоль/л), которая не снижает качество жизни, не вызывает нарушений ритма сердца и мышечной слабости. При обследовании часто выявляют снижение концентрации Mg^{2+} в крови, пограничную гипохлоремию, нерезко выраженный метаболический алкалоз и вторичный гиперальдостеронизм. Функции почек этих больных долго остаются сохранными. При исследовании мочи обращают на себя внимание повышенная экскреция хлоридов, гипокальциурия. Диагностически значимыми признаками считают снижение уровня магния в сыворотке крови и гипокальциурию. Причину развития синдрома Гительмана связывают с мутацией тиазидчувствительного Na^+–Cl^- котранспортёра в дистальных канальцах нефрона, что даёт возможность диагностировать это состояние методом генотипирования. Для коррекции гипокалиемии используют продукты, обогащённые калием, и калиевые добавки. Прогноз больных с синдромом Гительмана благоприятен.

К редким причинам гипокалиемии относят **иммунный калийпенический интерстициальный нефрит**. При этом заболевании также выявляют гипокалиемию (от умеренной до выраженной), гиперкалийурию, метаболический алкалоз, умеренный гиперальдостеронизм. Концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови обычно находится в пределах нормальных величин. Отличительная особенность заболевания заключается в наличии сопутствующих аутоиммунных проявлений (иридоциклиты, иммунные артриты или выявление в высоком титре ревматоидного фактора либо аутоантител). В биоптатах почки часто обнаруживают лимфоцитарные инфильтраты в интерстиции. Причину электролитных нарушений в данной ситуации связывают с повреждением ионных транспортёров, но, в противоположность синдромам Барттера и Гительмана, не генно-детерминированного, а иммунного генеза.

Частой причиной развития гипокалиемии наряду с представленными выше состояниями выступает **почечный канальцевый ацидоз дистального (I) и проксимального (II) типа**. Преобладающими клиническими проявления-

ми заболевания выступают выраженная гипокалиемия и метаболический ацидоз. Подобную клиническую картину вызывает также и длительное применение ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид).

У больных с потерей калия при **гипертензивных состояниях** (группа Б) основной причиной гипокалиемии выступает чрезмерная выработка минералокортикоидных гормонов, в первую очередь альдостерона. У этих больных обычно развивается гипохлоремический метаболический алкалоз. Сочетание высокой концентрации альдостерона и низкой активности ренина плазмы наблюдают при первичном альдостеронизме, который развивается при аденоме, гиперплазии или карциноме клубочковой зоны коры надпочечников. Гиперальдостеронизм с высоким уровнем ренина плазмы обычно выявляют при ЗАГ, реноваскулярной АГ и ренин-секретирующей опухоли. Гипокалиемия на фоне АГ с нормальным уровнем альдостерона и ренина плазмы развивается при синдроме Иценко–Кушинга.

Клинические проявления гипокалиемии:

- поражение скелетной мускулатуры (мышечная слабость, утомляемость, вялый паралич, рабдомиолиз);
- поражение гладкой мускулатуры (уменьшение моторики желудка и тонкого кишечника);
- поражение сердечной мышцы (снижение зубца *T*, удлинение интервала *Q–T*, появление выраженного зубца *U*, расширение комплекса *QRS* и развитие атриовентрикулярной блокады);
- поражение периферических нервов (парестезии и ригидность конечностей);
- поражение почек с развитием полиурии, никтурии (вследствие нарушения концентрационной способности почек) и первичной полидипсии.

Длительное истощение запасов калия может вызвать интерстициальный нефрит и развитие почечной недостаточности, а в ряде случаев — образование кист в почках.

Основные принципы лечения гипокалиемии

Клинические проявления гипокалиемии, подтверждённые выявлением низких значений уровня электролита в сыворотке крови, требуют немедленной коррекции электролитного баланса, так как снижение содержания калия в сыворотке крови на 1 ммоль/л (в диапазоне концентраций 2–4 ммоль/л) соответствует снижению общих запасов его в организме на 10%.

Гипокалиемия на фоне приёма диуретиков и синдрома Гительмана редко бывает выраженной (от 3 до 3,5 ммоль/л), и у пациентов, не находящихся на лечении дигиталисом, перечисленные изменения редко приводят к тяжёлым осложнениям. В связи с сопутствующим потерям калия с мочой истощением запасов магния — электролита, который вовлечён в функционирование многих ферментов, протекающих с участием аденозин трифосфата (АТФ) и, соответственно, участвующих в регуляции деятельности сердечно-сосудистой и нервной системы, даже нерезкая степень гипокалиемии должна быть корригирована. В этих ситуациях тактика врача должна быть направлена на отмену калийтеряющих диуретиков (если это возможно по состоянию больного) или дополнительное назначение калийсберегающих диуретиков в сочетании с введением препаратов калия. Низкое содержание натрия в диете (70–80 ммоль/сут) также способствует уменьшению выраженности гипокалиемии.

При более выраженной и плохо корригируемой гипокалиемии для нормализации гомеостаза калия используют введение внутрь больших доз калия хлорида в сочетании с калийсберегающими диуретиками (амилорид, триамтерен или спиронолактон).

Для коррекции гипокалиемии при метаболическом алкалозе используют калия хлорид, а при лечении почечного канальцевого ацидоза — гидрокарбонат калия. Внутривенное введение указанных препаратов оправдано при выраженной степени гипокалиемии (концентрации сывороточного калия менее 2,5 ммоль/л и наличие клинических признаков дефицита калия — изменений на электрокардиограмме, мышечной слабости). Названные препараты калия вводят внутривенно в таких дозах, которые обеспечивают поступление калия в концентрации 0,7 ммоль/кг в течение 1—2 ч.

При тяжёлой гипокалиемии (калий сыворотки крови ниже 2,0 ммоль/л) или развитии аритмий дозу вводимого калия повышают до 80—100 ммоль/л. При этом следует помнить, что введение калия в периферическую вену в дозе, превышающей 60 ммоль/л, даже при низкой скорости её введения (5—10 ммоль/ч), крайне болезненно. При необходимости быстрого внутривенного введения калия можно использовать бедренную вену. При развитии ургентных состояний растворы калия вводят со скоростью, превышающей расчётный показатель потери калия (от 20 до 60 ммоль/ч). Введённый калий первоначально распределяется во внеклеточной жидкости и затем поступает в клетку. Интенсивную терапию прекращают, когда степень гипокалиемии уже не представляет опасности для жизни больного. Обычно это достигают введением около 15 ммоль калия за 15 мин. В последующем дефицит калия восполняют более медленно под постоянным контролем электрокардиограммы и его уровня в сыворотке крови.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Гиперкалиемия — состояние, при котором концентрация калия в сыворотке крови превышает 5 ммоль/л.

Этиология и патогенез

Основные причины гиперкалиемии — перераспределение калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное и задержка калия в организме.

Вместе с тем следует упомянуть о так называемом ложном повышении калия в крови, которое выявляют при гемолизе эритроцитов, высоком лейкоцитозе (числе лейкоцитов выше 200 000 в 1 мкл крови) и тромбоцитозе. Гиперкалиемия в этих случаях вызвана выходом калия из клеток крови.

Перераспределение калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное наблюдают при развитии ацидоза, недостаточности инсулина и введении β-адреноблокаторов. Быстрый выход калия из клеток с развитием выраженной гиперкалиемии возникает при тяжёлых травмах, краш-синдроме. Химиотерапия лимфом, лейкозов, миеломной болезни сопровождается повышением уровня калия в сыворотке крови. Перераспределение калия может быть вызвано также алкогольной интоксикацией и введением лекарственных препаратов, изменяющих соотношение калия между клеткой и средой. К таким препаратам относят сердечные гликозиды, деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин). Гиперкалиемию может вызвать очень тяжёлая острая или длительная физическая нагрузка.

Гиперкалиемия вследствие задержки калия почкой — одна из самых частых причин нарушения баланса калия при нефрологических заболеваниях. Выделение калия почкой зависит от количества функционирующих нефронов, адекватной доставки натрия и жидкости к дистальным отделам нефрона, нормальной секреции альдостерона и состояния эпителия дистального канальца. Сама по себе почечная недостаточность не приводит к развитию гиперкалиемии до тех пор, пока СКФ не будет ниже 15–10 мл/мин или диурез не снизится до значений менее 1 л/сут. В этих условиях гомеостаз поддерживается за счёт повышенной секреции калия в оставшиеся нефроны. Исключение составляют больные интерстициальным нефритом и гипоренинемическим гипоальдостеронизмом. Эта ситуация наиболее часто проявляется у лиц пожилого возраста, больных СД, при употреблении препаратов, прямым или опосредованным (через ренин) способом блокирующих синтез альдостерона (индометацин, гепарин натрия, каптоприл и др.).

Основные причины гиперкалиемии почечного генеза — олигурическая почечная недостаточность (острая и хроническая), минералокортикоидная недостаточность (болезнь Аддисона, гипоренинемический гипоальдостеронизм), препараты, нарушающие почечную экскрецию калия (спиронолактон, триамтерен, амилорид, ингибиторы АПФ, гепарин натрия).

Канальцевые дефекты почечной экскреции калия

Быстрое развитие гиперкалиемии при ОПН и олигурической ХПН обусловлено сниженной СКФ, сниженным поступлением жидкости в дистальный отдел нефрона, прямым повреждением дистальных канальцев при остром канальцевом некрозе.

Недостаточность минералокортикоидов

Альдостерон стимулирует секрецию калия в кортикальном отделе собирательных трубок и повышает его захват клетками. Недостаточность альдостерона вне зависимости от причины её развития предрасполагает к развитию гиперкалиемии. Гипоальдостеронизм может быть результатом первичного поражения надпочечников (болезнь Аддисона) или развиваться как результат наследственных дефектов биосинтеза альдостерона (адреногенитальный синдром или недостаточность C_{21}-гидроксилазы). При болезни Аддисона наряду с гиперкалиемией часто выявляют солевое истощение и общее снижение тонуса организма.

Гипоальдостеронизм в сочетании с низким уровнем ренина плазмы известен как гипоренинемический гипоальдостеронизм. Этот синдром часто выявляют при хронических тубулоинтерстициальных заболеваниях почек, СД, обструктивной нефропатии, серповидно-клеточной анемии. Причиной его развития могут быть и лекарственные препараты. Нами описано развитие этого синдрома при применении индометацина и гепарина натрия. Как правило, синдром возникает у пациентов пожилого возраста, у половины из которых развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз как ответ на вызванное гиперкалиемией угнетение образования аммиака в почке и на нарушенную секрецию H^+ из-за низкого уровня альдостерона. АГ выявляют в половине случаев; у подавляющего большинства больных диагностируют почечную недостаточность.

Препараты, нарушающие почечную экскрецию калия

Спиронолактоны ингибируют секрецию калия в кортикальном отделе собирательных трубок. Они действуют как антагонисты альдостерона, свя-

зывая белковые рецепторы минералокортикоидов в клетках-мишенях, образуя комплекс спиронолактон–рецептор. Это приводит к ингибированию альдостеронзависимой реабсорбции натрия в кортикальном отделе собирательной трубки с соответствующим торможением дистальной канальцевой секреции калия. Амилорид и триамтерен угнетают секрецию калия посредством альдостероннезависимого механизма. Ингибиторы АПФ вызывают повышение уровня калия сыворотки крови через блокаду действия ангиотензина II и опосредованное этим подавление продукции альдостерона. Выраженность гиперкалиемии особенно резко возрастает на фоне почечной недостаточности. Гепарин* выступает прямым ингибитором синтеза альдостерона, что требует осторожности применения этого препарата у больных СД и при почечной недостаточности.

Канальцевые дефекты почечной секреции калия

Их обнаруживают у больных с нормальным или повышенным уровнем ренина и альдостерона в сыворотке крови. У этих больных отсутствует эффект при назначении минералокортикоидов, не развивается нормальный калийурез в ответ на введение сульфата натрия, фуросемида или хлорида калия. Эти дефекты выявляют у больных с серповидно-клеточной анемией, при СКВ, обструктивной нефропатии и у больных с трансплантированной почкой.

Клиническая картина

Клинически гиперкалиемия проявляется нарушениями сердечного ритма: на электрокардиограмме выявляют повышенный зубец *T*, расширение комплекса *QRS*, удлинение интервала *P–R* и в дальнейшем появляется сглаженность двухфазной волны *QRS–T*. Кроме того, могут возникать нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная диссоциация, фибрилляция желудочков и/или асистолия).

Основные принципы лечения гиперкалиемии

При лечении гиперкалиемии следует ориентироваться на содержание калия в сыворотке крови и данные электрокардиограммы.

Выраженная гиперкалиемия с сопутствующими изменениями на электрокардиограмме представляет угрозу жизни больного. В этой ситуации необходимо выполнить срочную интенсивную коррекцию электролитных нарушений. Больному с почечной недостаточностью по жизненным показаниям проводят сеансы гемодиализа, способные вывести избыток калия из крови.

Интенсивное лечение гиперкалиемии включает в себя следующие мероприятия:

- стабилизацию активности миокарда — внуривенно вводят 10% раствор кальция глюконата (10 мл в течение 3 мин, при необходимости через 5 мин повторяют введение препарата);
- стимулируют перемещение калия из внеклеточного пространства в клетки — внутривенно 500 мл 20% раствора глюкозы с 10 единицами инсулина в течение 1 ч; ингаляция 20 мг альбутерола в течение 10 мин;
- введение бикарбоната натрия при выраженных проявлениях метаболического ацидоза (при значениях бикарбоната в сыворотке крови менее 10 ммоль/л).

После острой фазы или при отсутствии изменений на электрокардиограмме используют диуретики и катионообменные смолы.

С целью предотвращения развития тяжёлой гиперкалиемии рекомендованы следующие мероприятия:

- ограничить калий в диете до 40–60 ммоль/сут;
- исключить препараты, способные снижать выведение калия из организма (калийсберегающие диуретики, НПВС, ингибиторы АПФ;
- исключить назначение препаратов, способных перемещать калий из клетки во внеклеточное пространство (β-адреноблокаторы);
- при отсутствии противопоказаний использовать петлевые и тиазидные диуретики для интенсивного выведения калия с мочой;
- применить специфическую патогенетическую терапию в каждом конкретном случае.

Глава 6
Клиническое значение нарушений кислотно-основного состояния

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Одна из основных констант организма — постоянство концентрации ионов водорода (H^+) во внеклеточной жидкости, которая у здоровых лиц составляет 40±5 нмоль/л. Для удобства концентрацию H^+ чаще всего выражают в виде отрицательного логарифма (pH). В норме значение pH внеклеточной жидкости составляет 7,4. Регуляция pH необходима для нормального функционирования клеток организма.

Регуляция КОС организма включает в себя три основных механизма:

- функционирование вне- и внутриклеточных буферных систем;
- дыхательные механизмы регуляции;
- почечный механизм.

БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

В качестве буферных систем выступают органические и неорганические вещества, которые предотвращают резкое изменение концентрации H^+ и, соответственно, значение pH при добавлении кислоты или щёлочи. К ним относят белки, фосфаты и бикарбонаты. Эти системы находятся как внутри, так и вне клеток организма. Главными внутриклеточными буферными системами считают белки, неорганические и органические фосфаты. Внутриклеточные буферы компенсируют почти всю нагрузку угольной кислотой (H_2CO_3), более 50% нагрузки другими неорганическими кислотами (фосфорной, соляной, серной и др.). Основным внеклеточным буфером организма выступает бикарбонат.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ pH

Они зависят от работы лёгких, которые способны поддерживать парциальное давление углекислого газа (CO_2) в крови на необходимом уровне, несмотря на большие колебания образования угольной кислоты. Регуляция выделения CO_2 происходит за счёт изменения скорости и объёма легочной вентиляции. Увеличение минутного объёма дыхания приводит к снижению парциального давления углекислого газа в артериальной крови и наоборот. Лёгкие рассматривают как первую линию в поддержании КОС, поскольку они обеспечивают механизм немедленной регуляции выделения CO_2.

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Почки участвуют в поддержании КОС, выделяя с мочой избыток кислот и сохраняя для организма основания. Это достигается посредством ряда механизмов, основными из которых выступают:

- реабсорбция почками бикарбонатов;
- образование титруемых кислот;
- образование аммиака в клетках почечных канальцев.

Реабсорбция почками бикарбонатов

В проксимальных канальцах почек происходит всасывание почти 90% HCO_3^- не за счёт прямого транспорта HCO_3^- через мембрану, а посредством сложных обменных механизмов, важнейшим из которых считают секрецию в просвет нефрона H^+. На рис. 6-1 представлен механизм реабсорбции HCO_3^- в клетках проксимального канальца.

В клетках проксимальных канальцев из воды и углекислого газа под воздействием фермента карбоангидразы образуется нестойкая угольная кислота, которая быстро распадается на H^+ и HCO_3^-. Образовавшиеся в клетках канальцев ионы водорода поступают к люминальной мембране канальцев, где происходит их обмен на Na^+, в результате чего H^+ поступают в просвет канальцев, а катион натрия — в клетку, а затем в кровь. Обмен происходит с помощью особого белка-переносчика — Na^+—H^+-обменника. Поступление в просвет нефрона ионов водорода активирует реабсорбцию в кровь HCO_3^-. Одновременно в просвете канальца ион водорода быстро соединяется с постоянно фильтруемым HCO_3 с образованием угольной кислоты. При участии карбоангидразы, действующей на люминальной стороне щёточной каёмки, H_2CO_3 превращается в H_2O и CO_2. При этом углекислый газ диффундирует обратно в клетки проксимальных канальцев, где соединяется с H_2O с образованием угольной кислоты, чем и завершает этот цикл. **Таким образом, секреция H^+-иона обеспечивает реабсорбцию бикарбоната в эквивалентном количестве натрия.**

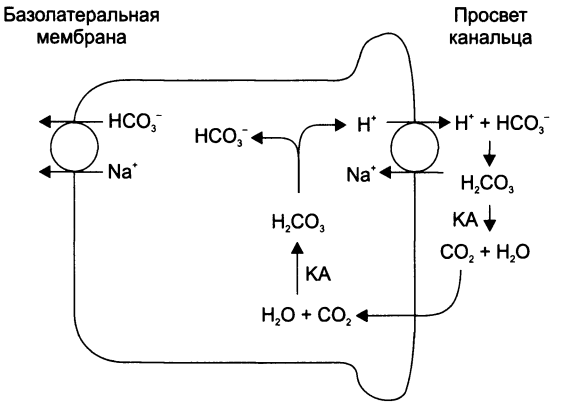


Рис. 6-1. Реабсорбция бикарбоната в клетках проксимального канальца. КА — карбоангидраза.

В петле Генле происходит реабсорбция примерно 5% профильтровавшегося бикарбоната и в собирательной трубке — ещё 5%, также за счёт активной секреции H^+.

Образование титруемых кислот. Некоторые слабые кислоты, находящиеся в плазме, фильтруются и служат в качестве буферных систем мочи. Их буферную ёмкость называют «титруемой кислотностью». Основным компонентом этих буферов мочи выступает HPO_4^{2-}, который после присоединения иона водорода превращается в двузамещённый ион фосфорной кислоты ($HPO_4^{2-} + H^+ = H_2PO_4^-$), имеющий более низкую кислотность (рис. 6-2).

Образование аммиака в клетках почечных канальцев

Аммиак образуется в клетках почечных канальцев в процессе метаболизма кетокислот, особенно глутамина.

При нейтральных и особенно при низких значениях pH канальцевой жидкости аммиак диффундирует из клеток канальцев в его просвет, где соединяется с H^+ с образованием аниона аммония ($NH_3 + H^+ = NH_4^+$). В восходящем отделе петли Генле происходит реабсорбция катионов NH_4^+,

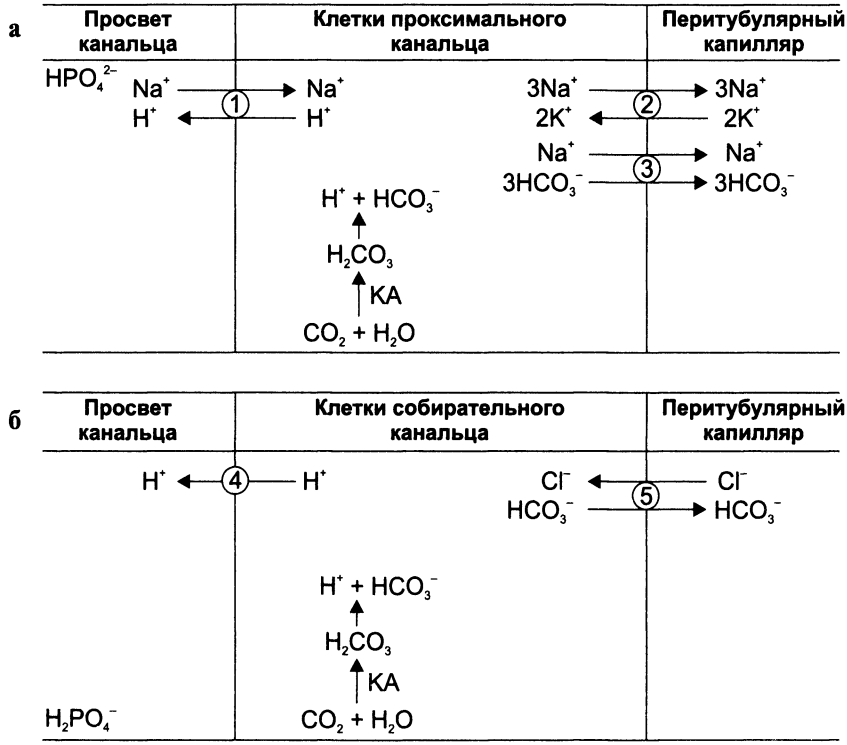


Рис. 6-2. Схема формирования и экскреции кислот в проксимальном перитубулярном канальце (а) и собирательном канальце (б). 1 — Na^+/H^+ обменник; 2 — Na^+/K^+ АТФаза; 3 — Na^+3H_2O котранспортёр; 4 — H^+ АТФаза; 5 — Cl^-/HCO_3 обменник [Thomson W. et al., 1997].

которые накапливаются в мозговом веществе почки. Небольшое количество анионов аммония диссоциируется на NH_3 и ионы водорода, которые реабсорбируются. NH_3 может диффундировать в собирательные трубки, где служит буфером для H^+, секретируемых этим отделом нефрона.

Способность увеличивать образование NH_3 и экскрецию NH_4^+ рассматривают как основную адаптационную реакцию почек при увеличении кислотности, позволяющей выводить ионы водорода почками.

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

При различных клинических состояниях концентрация ионов водорода в крови может отклоняться от нормы. Различают две основные патологические реакции, связанные с нарушением КОС, — ацидоз и алкалоз.

Ацидоз характеризуется низким значением pH крови (высокой концентрацией H^+) и низкой концентрацией бикарбонатов в крови; алкалоз характеризуется высоким значением pH крови (низкой концентрацией H^+) и высокой концентрацией бикарбонатов крови.

Различают простые и смешанные варианты нарушения КОС. При первичных, или простых, формах наблюдают только одно нарушение данного равновесия.

Простые варианты нарушения кислотно-основного состояния

- Первичный дыхательный ацидоз. Связан с повышением p_aCO_2.
- Первичный дыхательный алкалоз. Возникает в результате снижения p_aCO_2.
- Метаболический ацидоз. Обусловлен снижением концентрации HCO_3^-.
- Метаболический алкалоз. Возникает при повышении концентрации HCO_3^-.

Весьма часто у больного указанные выше нарушения могут сочетаться, и их обозначают как смешанные. В настоящем учебнике мы остановимся на простых метаболических формах этих нарушений.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз — нарушение КОС, проявляющееся низкими значениями pH крови и низкой концентрацией бикарбоната в крови. В практике терапевта метаболический ацидоз — одно из наиболее распространённых нарушений КОС.

В основе его развития лежат два основных механизма — нагрузка H^+ (при избыточном поступлении кислот) и потеря бикарбонатов либо использование HCO_3^- как буфера для нейтрализации нелетучих кислот.

Повышенное поступление H^+ в организм при недостаточной компенсации приводит к развитию двух вариантов метаболического ацидоза — гиперхлоремического и ацидоза с высоким анионным дефицитом.

Это нарушение КОС развивается в ситуациях, когда источником увеличенного поступления H^+ в организм выступает соляная кислота (HCl) — в результате внеклеточные бикарбонаты замещаются хлоридами. В этих случаях повышение в крови хлоридов выше нормальных значений вызывает равнозначное снижение концентрации бикарбонатов. Значения АП не изменяются и соответствуют нормальным.

Ацидоз с высоким анионным дефицитом развивается, когда причиной увеличенного поступления ионов H^+ в организм выступают другие кислоты (молочная при лактат-ацидозе, кетоновые кислоты при СД и голодании и др.) Эти органические кислоты замещают бикарбонат, что приводит к росту анионного промежутка (АП). Рост АП на каждый мэкв/л будет приводить к соответствующему снижению концентрации бикарбонатов в крови.

Важно отметить, что существуют тесные взаимосвязи между состоянием кислотно-основного равновесия и гомеостазом калия: при развитии нарушений КОС возникает переход K^+ из внеклеточного пространства во внутриклеточное или в обратном направлении. При снижении pH крови на каждые 0,10 единиц концентрация K^+ в сыворотке крови увеличивается на 0,6 ммоль/л. Например, у пациента со значениями pH (крови) 7,20 концентрация K^+ в сыворотке крови увеличивается до 5,2 ммоль/л. В свою очередь гиперкалиемия может привести к развитию нарушений КОС. Высокое содержание калия в крови вызывает ацидоз за счёт снижения экскреции кислот почками и торможения образования аниона аммония из глутамина.

Несмотря на тесные связи между состоянием КОС и калием, нарушения его обмена клинически проявляются не ярко, что связано с включением таких дополнительных факторов, влияющих на концентрацию K^+ в сыворотке крови, как состояние почек, активность катаболизма белков, концентрация инсулина в крови и др. Следовательно, у больного с выраженным метаболическим ацидозом даже при отсутствии гиперкалиемии следует предполагать наличие нарушений гомеостаза калия.

ГИПЕРХЛОРЕМИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

Причины гиперхлоремического метаболического ацидоза

- **Экзогенная нагрузка соляной кислотой, хлоридом аммония, хлоридом аргинина**. Возникает при попадании в организм кислых растворов (соляной кислоты, хлористого аммония, метионина).
- **Потеря бикарбонатов или разведение крови**. Чаще всего наблюдают при заболеваниях ЖКТ (тяжёлая диарея, фистула поджелудочной железы, уретеросигмоидостомия), когда происходит замещение внеклеточных бикарбонатов хлоридами (миллиэквивалент на миллиэквивалент), поскольку почки задерживают натрия хлорид, стремясь к сохранению объёма внеклеточной жидкости. При этом варианте ацидоза анионный промежуток (АП) всегда соответствует нормальным значениям.
- **Уменьшение секреции кислот почкой**. При этом также наблюдают нарушение реабсорбции бикарбоната почками. Перечисленные изменения развиваются вследствие нарушения секреции H^+ в почечных канальцах или при недостаточной секреции альдостерона. В зависимости от уровня нарушения различают почечный проксимальный канальцевый ацидоз (ПКА) (тип 2), почечный дистальный канальцевый ацидоз (ДКА) (тип 1), канальцевый ацидоз типа 4 при недостаточной секреции альдостерона или резистентность к нему.

Проксимальный почечный канальцевый ацидоз (тип 2)

В качестве основной причины развития ПКА рассматривают нарушение способности проксимальных канальцев к максимальной реабсорбции бикарбонатов, что приводит к повышенному поступлению их в дистальный

отдел нефрона. В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется всё профильтровавшееся количество бикарбоната (26 мэкв/л), при ПКА — меньше, что приводит к выделению с мочой излишка бикарбоната (моча щелочная). Неспособность почек к полной его реабсорбции приводит к установлению нового (более низкого) уровня бикарбоната в плазме, что и определяет снижение pH крови. Этот вновь установившийся уровень бикарбонатов в крови теперь уже полностью реабсорбируется почкой, что проявляется изменением реакции мочи с щелочной на кислую. Если в этих условиях ввести больному бикарбонат с тем, чтобы значения его в крови соответствовали нормальным, моча вновь станет щелочной. Эту реакцию используют с целью диагностики ПКА.

Помимо дефекта реабсорбции бикарбоната, у больных с ПКА часто выявляют другие изменения функции проксимальных канальцев (нарушение реабсорбции фосфатов, мочевой кислоты, аминокислот, глюкозы). Концентрация K^+ в крови, как правило, нормальная или немного снижена.

Основные заболевания, при которых развивается ПКА:

- синдром Фанкони первичный или в рамках генетических семейных заболеваний (цистиноз, болезнь Вестфаля–Вильсона–Коновалова, тирозинемия и т.д.),
- гиперпаратиреоидизм;
- заболевания почек (нефротический синдром, множественная миелома, амилоидоз, синдром Гужеро–Шегрена, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, тромбоз почечной вены, медуллярная кистозная болезнь почек, при трансплантации почек);
- приём мочегонных препаратов — ацетазоламид и др.

Дистальный почечный канальцевый ацидоз (тип 1)

При ДКА в отличие от ПКА способность реабсорбировать бикарбонат не нарушена, однако происходит снижение секреции H^+ в дистальных канальцах, в результате чего pH мочи не снижается менее 5,3, в то время как минимальные значения pH мочи в норме составляют 4,5–5,0.

Из-за нарушений функции дистальных канальцев больные с ДКА не в состоянии полностью выделять H^+, что приводит к необходимости нейтрализовать образуемые в процессе метаболизма ионы водорода за счёт бикарбоната плазмы. В результате уровень бикарбоната в крови чаще всего незначительно снижается. Нередко у больных с ДКА ацидоз не развивается, и это состояние называют неполным ДКА. В этих случаях выделение H^+ полностью происходит за счёт компенсаторной реакции почек, проявляющейся в увеличенном образовании аммиака, который и выводит излишек ионов водорода.

У больных с ДКА, как правило, возникает гипокалиемия, развиваются сопутствующие осложнения (замедление роста, склонность к нефролитиазу, нефрокальциноз).

Основные заболевания, при которых развивается ДКА:

- системные заболевания соединительной ткани (хронический активный гепатит, первичный цирроз печени, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, синдром Гужеро–Шегрена);
- нефрокальциноз на фоне идиопатической гиперкальциурии; гипертиреоза; интоксикации витамином D; болезни Вестфаля–Вильсона–Коновалова, болезни Фабри; заболевания почек (пиелонефрит; обструк-

тивные нефропатии; трансплантационные нефропатии); употребление ЛС (амфотерицин В, анальгетики; препараты лития).

Для дифференциального диагноза ПКА и ДКА используют пробы с нагрузкой бикарбонатом и аммонием хлоридом.

У больного с ПКА при введении бикарбоната pH мочи увеличивается, а у больного с ДКА этого не происходит.

Пробу с нагрузкой аммония хлоридом (см. «Методы обследования») проводят, если ацидоз выражен умеренно. Больному вводят аммония хлорид в дозе 0,1 г/кг массы тела. В течение 4–6 ч концентрация бикарбоната в крови снижается на 4–5 мэкв/л. У больных с ДКА pH мочи остаётся выше 5,5, несмотря на снижение содержания бикарбоната плазмы; при ПКА так же, как и у здоровых лиц, pH мочи снижается менее 5,5 (чаще ниже 5,0).

Канальцевый ацидоз при недостаточной секреции альдостерона (тип 4)

Гипоальдостеронизм, как и нарушенние чувствительности к альдостерону, рассматривают как причину развития ПКА, который всегда протекает с гиперкалиемией. Это объясняется тем, что альдостерон в норме увеличивает секрецию как K-, так и H-ионов. Соответственно при недостаточной продукции этого гормона, даже в условиях нормальной величины СКФ, выявляются гиперкалиемия и нарушение закисления мочи. При обследовании больных выявляют гиперкалиемию, не соответствующую степени почечной недостаточности, и повышение pH мочи с нарушенной реакцией на нагрузку аммонием хлоридом (как при ДКА).

Диагноз подтверждают выявлением низких значений альдостерона и ренина в сыворотке крови. Кроме того, уровень альдостерона в крови не увеличивается в ответ на ограничение натрия или снижение объёма циркулирующей крови.

Представленный симптомокомплекс известен как синдром селективного гипоальдостеронизма или, при одновременном выявлении сниженной продукции ренина почками, как гипоренинемический гипоальдостеронизм с гиперкалиемией.

Причины развития синдрома:

- поражения почек, особенно в стадии ХПН,
- СД,
- ЛС — НПВС (индометацин, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота), гепарин натрия;
- инволютивные изменения почек и надпочечников в старческом возрасте.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ С ВЫСОКИМ АНИОННЫМ ДЕФИЦИТОМ

АП (анионный промежуток) представляет собой разность концентраций натрия и суммы концентраций хлоридов и бикарбоната:

$$АП = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]).$$

Na^+, Cl^-, HCO_3^- находятся во внеклеточной жидкости в самых высоких концентрациях. В норме концентрация катиона натрия превышает сумму концентраций хлоридов и бикарбоната приблизительно на 9–13 мэкв/л. Недостаток отрицательных зарядов обычно покрывается за счёт отрицательно заряженных белков крови и других неизмеряемых анионов. Этот разрыв и определяют как АП. В норме величина АП составляет 12±4 ммоль/л.

При увеличении в крови неопределяемых анионов (лактат, кетокислоты, сульфаты) происходит замещение ими бикарбоната; соответственно, сумма анионов ($[Cl^-]$ + $[HCO_3^-]$) снижается и значение АП возрастает. Таким образом, АП считают важным диагностическим показателем, и его определение помогает установить причины развития метаболического ацидоза.

Метаболический ацидоз, который обусловлен накоплением в крови органических кислот, характеризуют как метаболический ацидоз с высоким АП.

Причины развития метаболического ацидоза с высоким АП:

- кетоацидоз (СД, голодание, алкогольная интоксикация);
- уремия;
- интоксикация салицилатами, метанолом, толуолом и этиленгликолем;
- лактатный ацидоз (гипоксия, шок, отравление окисью углерода и др.);
- отравление параальдегидом.

Кетоацидоз

Он обычно развивается при неполном окислении свободных жирных кислот до CO_2 и воды, что приводит к повышенному образованию β-оксимасляной и ацетоуксусной кислоты. Наиболее часто кетоацидоз развивается на фоне СД. При недостатке инсулина и повышенном образовании глюкагона повышается липолиз, который приводит к поступлению в кровь свободных жирных кислот. Одновременно в печени увеличивается образование кетоновых тел (концентрация кетонов плазмы превышает 2 ммоль/л). Накопление в крови кетокислот приводит к замещению ими бикарбоната и развитию метаболического ацидоза с увеличенным АП. Подобный механизм выявляют и при длительном голодании. В этой ситуации кетоны заменяют глюкозу в качестве основного источника энергии в организме.

Лактатный ацидоз

Развивается при повышенной концентрации в крови молочной кислоты (лактат) и пировиноградной кислоты (пируват). Обе кислоты образуются в норме в процессе метаболизма глюкозы (цикл Кребса) и утилизируются печенью. При состояниях, увеличивающих гликолиз, образование лактата и пирувата резко возрастает. Наиболее часто лактат-ацидоз развивается при шоке, когда вследствие снижения поступления кислорода в ткани в анаэробных условиях из пирувата образуется лактат. Диагноз лактатного ацидоза ставят при обнаружении повышенного содержания лактата в плазме крови и выявлении метаболического ацидоза с большим АП.

Ацидоз при отравлениях и интоксикациях

Интоксикации лекарственными препаратами (ацетилсалициловая кислота, анальгетики) и такими веществами, как этиленгликоль (компонент антифриза), метанол, толуол, также могут привести к развитию метаболического ацидоза. Источником H^+ в этих ситуациях выступают салициловая и щавелевая кислота (при отравлении этиленгликолем), формальдегид и муравьиная кислота (при интоксикации метанолом). Накопление указанных кислот в организме приводит к развитию ацидоза и возрастанию анионного промежутка.

Уремия

Выраженная почечная недостаточность и особенно её терминальная стадия часто сопровождаются развитием метаболического ацидоза. Механизм развития нарушений КОС при почечной недостаточности сложен и разнообразен. По мере нарастания выраженности почечной недостаточности

первоначальные факторы, вызвавшие метаболический ацидоз, могут постепенно терять своё главенствующее значение, и в процесс включаются новые факторы, которые становятся ведущими.

Так, при умеренно выраженной ХПН основную роль в развития нарушений КОС играет снижение общей экскреции кислот из-за уменьшения количества функционирующих нефронов. Для выведения суточной эндогенной продукции H^+, образующегося в паренхиме почек, аммиака недостаточно, в результате чего часть кислот нейтрализуется бикарбонатом (изменения, характерные для почечного ДКА).

С другой стороны, в этой стадии ХПН может возникать нарушение способности почек к реабсорбции бикарбоната, что приводит к развитию нарушений КОС по типу почечного ПКА.

При развитии тяжёлой почечной недостаточности (СКФ около 25 мл/мин) главным фактором в развитии ацидоза становится задержка анионов органических кислот (сульфаты, фосфаты), которая определяет развитие у больных ацидоза с большим АП.

Определённый вклад в развитие ацидоза вносит и развивающаяся при ТПН гиперкалиемия, которая усугубляет нарушение экскреции кислот вследствие ингибирования образования аммония из глутамина.

Если у больных с ХПН развивается гипоальдостеронизм, то последний усиливает все проявления ацидоза за счёт как ещё большего снижения секреции H^+, так и гиперкалиемии (см. «Канальцевый ацидоз типа 4»).

Таким образом, при ХПН могут наблюдаться все варианты развития метаболического ацидоза: гиперхлоремический ацидоз с нормокалиемией, гиперхлоремический ацидоз с гиперкалиемией, ацидоз с увеличенным АП.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

Устранение нарушений, вызванных метаболическим ацидозом, в основном осуществляют введением адекватного количества бикарбонатов. Если причина ацидоза ликвидируется самостоятельно, лечение бикарбонатом не считают обязательным, так как нормально функционирующие почки способны восстановить запасы бикарбоната в организме самостоятельно в течение нескольких дней. Если причину ацидоза устранить нельзя (например, ХПН), необходима длительная терапия.

В табл. 6-1 представлены основные компоненты терапии метаболического ацидоза. Лечение каждого больного должно быть индивидуальным и предусматривать все факторы для коррекции нарушений.

Таблица 6-1. Основные принципы лечения метаболического ацидоза

Тип ацидоза	Лечение	
	Специфическое	Дополнительное
Ацидоз с увеличенным анионным промежутком		
Диабетический кетоацидоз	Инсулинотерапия, возмещение ОЦК	K^+, HCO_3^-
Алкогольный кетоацидоз	Декстроза, возмещение ОЦК	PO_4^{2-}

Окончание табл. 6-1

Лактатный ацидоз	Патогенетическое лечение	Дихлорацетат, гемодиализ
Отравление метанолом	Этанол, натрия гидрокарбонат, экстракорпоральная детоксикация	HCO_3^-
Отравление этиленгликолем	Этанол, натрия гидрокарбонат, экстракорпоральная детоксикация	HCO_3^-, тиамин
Интоксикация салицилатами	Диуретики, натрия гидрокарбонат, активированный уголь	Ацетазоламид
ХПН	Натрия гидрокарбонат	Заместительная терапия
Гиперхлоремический ацидоз с гипокалиемией		
Потеря бикарбонатов	Возмещение ОЦК	
При поражении ЖКТ	Калия хлорид, натрия гидрокарбонат	
Проксимальный почечный канальцевый ацидоз (тип 2)	Возмещение ОЦК, калия хлорид, натрия гидрокарбонат	Тиазидные диуретики, Витамин D, PO_4^{2-}
Дистальный почечный канальцевый ацидоз (тип 1)	Натрия гидрокарбонат	K^+
Гиперхлоремический ацидоз с гиперкалиемией		
Проксимальный почечный канальцевый ацидоз (тип 4)	Фуросемид	HCO_3^-, ионообменные смолы

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз — нарушение КОС, проявляющееся снижением ионов водорода и хлора во внеклеточной жидкости, высокими значениями pH крови и высокой концентрацией бикарбоната в крови.

Основные причины развития метаболического алкалоза — потеря организмом H^+, нагрузка экзогенным бикарбонатом.

Потери H^+ организмом с развитием метаболического алкалоза наблюдаются, как правило, при поражении ЖКТ и патологии почек. В этих ситуациях одновременно с потерей ионов водорода теряются и хлориды. Ответ организма, направленный на восполнение потерь хлоридов, зависит от вида патологии, что отражено в классификации метаболического алкалоза. Современная классификация метаболического алкалоза представлена в табл. 6-2.

Потеря H^+ через желудочно-кишечный тракт

Это самая частая причина развития метаболического алкалоза в клинике внутренних болезней.

Таблица 6-2. Классификация и причины развития метаболического алкалоза

Классификация	Причина
Поражения желудочно-кишечного тракта	
Хлоридчувствительный алкалоз Хлоридрезистентный алкалоз	Рвота, дренирование желудка, вилезная аденома прямой или толстой кишки
Поражения почек	
Хлоридчувствительный алкалоз[1]	Терапия диуретиками, постгиперкапнический алкалоз
Хлоридрезистентный алкалоз с артериальной гипертензией[2]	Синдромы Конна, Иценко–Кушинга, адреногенитальный, реноваскулярная гипертензия, ЛС с минералокортикоидными свойствами (карбеноксолон, солодки корень), лечение глюкокортикоидами
Хлоридрезистентный алкалоз с нормальным давлением[2]	Синдром Барттера, тяжёлое калиевое истощение
Нагрузка бикарбонатом	Массивная терапия бикарбонатом, массивная трансфузия крови, лечение щелочно-обменными смолами

[1] Концетрация Cl^- в моче менее 10 ммоль/л.
[2] Концентрация Cl^- в моче более 20 ммоль/л.

В желудочном соке в высоких концентрациях содержатся натрия хлорид и соляная кислота, в меньших концентрациях — калия хлорид. Секреция в просвет желудка 1 ммоль/л H^+ сопровождается образованием 1 ммоль/л бикарбонатов во внеклеточной жидкости. Поэтому потеря ионов водорода и хлора при рвоте или отсасывании желудочного сока через зонд компенсируется возрастанием в крови концентрации бикарбонатов. Одновременно происходит потеря калия, что приводит к выходу K^+ из клетки с замещением его на ионы H^+ (развитие внутриклеточного ацидоза) и стимуляцией реабсорбции бикарбонатов. Развившийся внутриклеточный ацидоз выступает дополнительным фактором, способствующим потере ионов водорода за счёт компенсаторной реакции, проявляющейся в усилении их секреции клетками, в том числе и почечными канальцами, что приводит к закислению мочи. Этот сложный механизм объясняет так называемую «парадоксальную кислую мочу» (низкие значения pH мочи в условиях метаболического алкалоза) при длительной рвоте.

Таким образом, развитие метаболического алкалоза, вызванное потерей желудочного сока, обусловлено накоплением в крови бикарбонатов в ответ на действие нескольких факторов: непосредственную потерю H^+ с содержимым желудка, развитие внутриклеточного ацидоза в ответ на гипокалиемию, а также потерю ионов водорода почками, как компенсаторную реакцию на внутриклеточный ацидоз. По этой причине для коррекции алкалоза необходимо введение растворов натрия хлорида, калия хлорида или HCl.

Потеря H^+ через почки

В этом случае алкалоз обычно развивается при применении мощных диуретиков (тиазидных и петлевых), которые выводят натрий и калий в связанной с хлором форме. При этом происходит потеря большого количества жидкости и развивается гиповолемия, резкое увеличение суммарного выведения кислот и хлора, в результате чего развивается метаболический алкалоз. Вместе с тем при длительном применении диуретиков на фоне развившейся гиповолемии и сохраняющегося метаболического алкалоза происходит компенсаторная задержка натрия и хлоридов, и экскреция их с мочой снижается до значений менее 10 ммоль/л. Этот показатель важен в дифференциальном диагнозе хлоридчувствительных и хлоридрезистентных вариантов метаболического алкалоза. При концентрации хлоридов менее 10 ммоль/л алкалоз расценивают как гиповолемический, хлоридчувствительный, и его можно корригировать введением растворов натрия хлорида.

Постгиперкапнический алкалоз

Он обычно развивается после устранения дыхательной недостаточности. Его развитие связывают с восстановлением КОС после дыхательного ацидоза. В его генезе основную роль играет повышенная почечная реабсорбция бикарбонатов на фоне респираторного ацидоза. Быстрое восстановление p_aCO_2 с помощью искусственной вентиляции лёгких до нормы не уменьшает реабсорбции бикарбонатов и сменяется развитием алкалоза. Этот механизм развития нарушений КОС требует осторожного и медленного снижения p_aCO_2 в крови у больных с хронической гиперкапнией.

Хлоридрезистентный алкалоз

Основная причина его развития — избыток минералокортикоидов, которые стимулируют реабсорбцию калия и H^+ в дистальных отделах нефрона и максимальную реабсорбцию бикарбонатов почками.

Эти варианты алкалоза могут сопровождаться повышением АД при повышенной продукции альдостерона первичной (синдром Конна) или вследствие активации ренин РААС (реноваскулярная гипертензия), повышенной продукции (или содержании) кортизола или его предшественников (синдром Иценко–Кушинга, лечение кортикостероидами, введение ЛС с минералокортикоидными свойствами: карбеноксолона, лакричного корня).

Нормальный уровень АД выявляют при синдроме Барттера и тяжёлой гипокалиемии. При синдроме Барттера гиперальдостеронизм также развивается в ответ на активацию РААС, однако крайне высокая продукция простагландинов, которая возникает при этом синдроме, препятствует развитию АГ.

Причина метаболического алкалоза заключается в нарушении реабсорбции хлоридов в восходящем колене петли Генле, что ведёт к увеличению выделения с мочой хлоридов, связанных с H^+, натрием, калием. Для хлоридрезистентных вариантов метаболического алкалоза характерны высокая концентрация хлоридов в моче (более 20 ммоль/л) и резистентность алкалоза к введению хлоридов и восполнению объёма циркулирующей крови.

Следующей причиной развития метаболического алкалоза может быть нагрузка бикарбонатом, что имеет место при постоянном введении бикарбонатов, массивной трансфузии крови и лечении щелочно-обменными смолами, когда нагрузка щёлочью превышает способность почек к их экскреции.

Основные принципы лечения метаболического алкалоза

Лечение тесно сопряжено с непосредственной причиной, определяющей развитие этого нарушения КОС.

При интенсивной потере хлоридов и H^+ через ЖКТ необходимо введение хлорсодержащих растворов (натрия хлорида, калия хлорида, HCl); при одновременном снижении объёма циркулирующей крови — восполнение её объёма.

При выраженной гипокалиемии на фоне избытка в организме минералокортикоидов (синдром Конна, Иценко–Кушинга, Барттера, адреногенитальный синдром) необходимо использовать низкосолевую диету, провести оперативное лечение опухоли, вызвавшей избыточную продукцию минералокортикоидов, использовать антагонисты минералокортикоидов (диуретики: амилорид, триамтерен, спиронолактон), вводить растворы калия хлорида, применять индометацин, гипотензивные препараты.

Кроме того, при выраженной гипокалиемии, развившейся в результате длительного назначения диуретиков, необходимо прекратить их использование; при экзогенном введении бикарбонатов — прекратить инфузии щелочных растворов, крови.

Глава 7
Методы обследования нефрологического больного

7.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Интерпретация результатов исследования мочи — столь же важный этап обследования нефрологического больного, как и физическое обследование, а в некоторых случаях даже превосходит его по диагностической ценности. Именно данные, полученные при исследовании мочи, служат для распознавания хронических нефропатий, особенно протекающих латентно, а также позволяют оценить активность и, при выполнении в динамике, темпы прогрессирования поражения почек и ответ на проводимую терапию.

Сбор мочи

Исследуют среднюю порцию утренней мочи. Микроскопию следует производить не позднее 2 ч после сбора мочи. Если немедленное проведение микроскопии невозможно, мочу следует сохранять при низких температурах для предупреждения размножения бактерий и лизиса клеточных элементов (эритроциты, лейкоциты, цилиндры). Для сохранения целостности эритроцитов и лейкоцитов заведомо щелочную мочу подкисляют. При невозможности выполнения правил сбора мочи, например у больных с нарушениями сознания, рекомендуют производить катетеризацию мочевого пузыря.

Исследование мочи

Исследование мочи включает оценку следующих параметров.

- Цвет, прозрачность.
- Относительная плотность.
- Химические тесты:
  - pH;
  - белок;
  - глюкоза;
  - кетоновые тела;
  - гемоглобин (определяют, как правило, при соответствующем изменении цвета мочи);
  - уробилиноген;
  - миоглобин (определяют, как правило, при соответствующем изменении цвета мочи).
- Микроскопия:
  - кристаллы — ураты, фосфат, оксалат или карбонат кальция, трипельфосфат, цистин, лекарственные;
  - клетки — лейкоциты, эритроциты, клетки канальцевого эпителия, мочевыводящих путей, атипичные клетки;

- ❑ цилиндры — гиалиновые, зернистые, эритроцитарные, лейкоцитарные, эпителиальные, восковидные, зернистые, липидные;
- ❑ инфекционные агенты — бактерии, грибы, паразиты.

Исследование мочи подразумевает обязательное определение содержания белка, клеточных элементов (эритроциты, лейкоциты), бактерий и некоторых других показателей (см. табл. 7-1). Кроме того, с помощью дополнительных методов исследования в моче обнаруживают активные формы лейкоцитов, а также содержание хемокинов, факторов роста и вазоактивных молекул.

Для диагностики микроальбуминурии используют стандартный экспресс-тест, позволяющий осуществлять мониторирование её величины, в том числе в амбулаторных условиях.

ЦВЕТ И ПРОЗРАЧНОСТЬ

Свежесобранная моча в норме прозрачна. Причину помутнения мочи устанавливают с помощью дополнительных тестов.

- Исчезновение помутнения после нагревания мочи до 60 °С указывает на избыточное содержание в ней уратов и мочевой кислоты.
- Если моча становится прозрачной после добавления 10% уксусной кислоты, то в ней присутствует избыток фосфатов.
- При избытке оксалатов мутность исчезает после добавления разведённой соляной кислоты.
- Если в моче присутствует большое количество форменных элементов или слизи, то она становится прозрачной только после фильтрования и центрифугирования.
- Резистентная ко всем качественным пробам и центрифугированию мутность указывает на бактериурию.
- На поверхности мочи, содержащей большое количество белка, образуется стойкая пена.

Моча здорового человека соломенно-жёлтого цвета, интенсивность окраски зависит от степени её разведения. Моча больного с ХПН практически бесцветна. Изменение цвета мочи также обусловлено присутствием в ней различных химических веществ, в том числе лекарственных препаратов и их метаболитов, а также гноя, крови и лимфы (табл. 7-1).

Таблица 7-1. Причины изменения цвета мочи

Цвет	Причина
Белый	Лимфа, гной, кристаллы фосфатов
Красный/розовый/бурый	Эритроциты, гемоглобин, миоглобин, порфирины, леводопа, метилдопа, метронидазол, фенацетин, фенолфталеин, пищевые красители
Жёлтый/оранжевый	Билирубин, уробилин, препараты железа, нитрофурантоин, рибофлавин, сульфасалазин, рифампицин, фенитоин
Коричневый/чёрный	Метгемоглобин, гомогензитиновая кислота (при алкаптонурии), меланин (у больных меланомой)
Зелёный, синий	Биливердин, красители (метиленовый синий и кармин индиго), триамтерен, витамины группы В, индикан, фенол, хлорофилл, инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*

Молочно-белый цвет мочи обусловлен попаданием в неё большого количества лимфы или жиров. Массивная экскреция солей мочевой кислоты вызывает оранжевую (кирпичную) или бурую окраску мочи. При порфирии моча темнеет при стоянии на воздухе.

Необходима правильная интерпретация красного цвета мочи. Свежая кровь окрашивает мочу в алый цвет, гематурия почечного происхождения придаёт моче характерный вид «мясных помоев» — один из признаков ГН, в том числе острого, миоглобин — красно-коричневую окраску. Кроме того, красный цвет мочи отмечают при применении метилдопы, производных фенотиазина.

Моча имеет характерный запах. Изменение его происходит при различных заболеваниях, в том числе обменных (табл. 7-2).

Таблица 7-2. Интерпретация изменений запаха мочи

Запах	Причина
Сладковатый, гниющих фруктов	Кетоновые тела
Аммиачный	Инфицирование мочевых путей бактериями, расщепляющими мочевину
Плесневый	Фенилкетонурия
Пота	Присутствие изовалериановой или глутаровой кислот в крови
Прогорклого жира	Гиперметионинемия, тирозинемия

КИСЛОТНОСТЬ

Реакция мочи колеблется в широких пределах (pH 4,5–8,5). Резкощелочная реакция мочи свидетельствует о возможности инфекции мочевыводящих путей или почечного канальцевого ацидоза.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ

Относительная плотность мочи у здорового человека варьирует от 1,002 до 1,030. Данный показатель зависит от пищевого рациона и режима потребления жидкости. Депрессия относительной плотности мочи — ранний признак ТИН и ХПН. Для точного определения данного показателя необходимо проведение пробы Зимницкого. При увеличении содержания белка в моче на 4 г/л или глюкозы на 2,7 г/л этот показатель увеличивается на 0,001.

ПРОТЕИНУРИЯ

Протеинурия — выделение с мочой белка, превышающее 300 мг/сут, — один из наиболее достоверных признаков поражения почек (см. главу «Протеинурия и нефротический синдром»).

Клубочковую протеинурию, возникающую вследствие нарушения проницаемости мембраны клубочка, наблюдают наиболее часто, она представляет собой один из наиболее достоверных признаков поражения паренхимы почки. По выраженности протеинурии оценивают степень активности поражения почек.

Микроальбуминурия — экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут — наиболее чувствительный маркёр развития поражения почек при эссенциальной АГ и СД, когда её наличие достоверно указывает на развитие ДН (табл. 7-3).

Таблица 7-3. Клиническая оценка микроальбуминурии у больных СД

План обследования	Необходимые мероприятия
Регулярный скрининг	У больных инсулинзависимым СД длительностью более 5 лет исследование проводят каждый год У больных инсулиннезависимым СД исследование проводят при установлении диагноза, в дальнейшем — каждый год Абдоминальное ожирение (не реже 1 раза в год)
Исключение причин транзиторной микроальбуминурии	Исключение гипергликемии, ИМП, физической нагрузки, эссенциальной АГ, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (NYHA)*
Подтверждение постоянного характера микроальбуминурии	При обнаружении микроальбуминурии — повторить исследование в течение 3–6 мес для подтверждения её постоянного характера

* ФК NYHA (New York Heart Association) — функциональные классы по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Микроальбуминурию рассматривают как один из достоверных признаков генерализованной эндотелиальной дисфункции, обусловливающий неблагоприятный прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим исследование на микроальбуминурию целесообразно выполнять в группах риска, включающих следующие состояния:

- эссенциальную артериальную гипертензию;
- СД 1-го и 2-го типа;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- хроническую сердечную недостаточность;
- острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда.

β_2-Микроглобулинурию (в норме составляющую до 0,4 мкг/л) наблюдают при ТИН, пиелонефрите и врождённых тубулопатиях.

Миоглобинурия свидетельствует об увеличении катаболизма компонентов тканей, в том числе мышечной. Её наблюдают при синдроме длительного раздавливания (*crush*-синдроме), дерматомиозите–полиомиозите тяжёлого течения. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, также наблюдают гемоглобинурию (в частности, при употреблении уксусной кислоты вместо алкогольных напитков) и миоглобинурию (при травматической и нетравматической формах рабдомиолиза). Миоглобинурия и гемоглобинурия — предвестники острого гемоглобинурийного и миоглобинурийного нефроза; в результате обструкции канальцев данными белками развивается ОПН, как правило, трудноустранимая.

Повышение экскреции лёгких цепей иммуноглобулинов, как правило, патологически изменённых (парапротеинов), — достоверный признак плазмоклеточных дискразий (множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни лёгких цепей). При множественной миеломе обнаруживают белок Бенс–Джонса, обладающий термолабильностью: при нагревании до 56 °С это вещество преципитирует, до 100 °С — растворяется вновь. При охлаждении до комнатной температуры белок Бенс–Джонса вновь выпадает в осадок. При плазмоклеточных дискразиях протеинурия переполнения часто выступает первым симптомом заболевания, до обнаружения характерных костных изменений и развития соответствующей картины мазка периферической крови. В ряде случаев протеинурия при данной группе гемобластозов опережает изменения в цитологических препаратах стернального пунктата и гребешка подвздошной кости.

Ортостатическую протеинурию наблюдают в возрасте 13–20 лет, чаще у юношей, при этом другие признаки поражения почек отсутствуют.

Протеинурия напряжения у здоровых лиц, в том числе спортсменов, возникает после выраженной (особенно динамической) физической нагрузки. Белок обнаруживают только в первой собранной порции мочи.

Лихорадочная протеинурия развивается при лихорадках с температурой тела 39–41 °С, преимущественно у детей и лиц старческого возраста. Диагноз лихорадочной протеинурии предполагает динамическое наблюдение за состоянием почек больного.

Высокие величины экскреции белков с мочой, особенно резистентные к проводимому лечению, как правило, имеют неблагоприятное прогностическое значение (см. главу «Протеинурия и нефротический синдром»).

МИКРОСКОПИЯ МОЧЕВОГО ОСАДКА

Исследование составных элементов мочевого осадка имеет большое практическое значение, в том числе для установления уровня локализации патологического процесса в системе мочеотделения. Элементы осадка мочи подразделяют на органические (клеточные элементы, цилиндры) и неорганические (кристаллы различных солей).

Среди органических элементов осадка мочи исследуют эпителиальные клетки, эритроциты, лейкоциты и цилиндры.

Эпителиальные клетки

Эпителиальные клетки дифференцируются по типу эпителия. Клетки плоского эпителия происходят из нижних отделов мочевыводящего тракта; повышение их содержания более 1–2 в поле зрения, в особенности большое количество их свидетельствует о воспалительных процессах в мочевом пузыре или уретре. Источник клеток цилидрического эпителия — почечные лоханки и мочеточники; увеличение их количества наблюдают при пиелонефрите и уретрите. Клетки почечного канальцевого эпителия округлые, обнаружение их в составе комплексов с цилиндрами или в больших группах свидетельствует об их почечном происхождении. Данный тип клеток обнаруживают при различных заболеваниях почек (ТИН, ХГН, в том числе волчаночный).

Эритроциты

Эритроциты обнаруживают в осадке мочи здоровых лиц в количестве 0–1 в поле зрения.

О наличии у больного макрогематурии судят по характерному изменению цвета мочи; для различения её с миоглобинурией и гемоглобинурией существуют специальные тесты (см. главу «Гематурия»).

Лейкоциты

Лейкоцитурия — увеличение содержания лейкоцитов в мочевом осадке (норма — 0–1 в поле зрения микроскопа у мужчин и до 5–6 у женщин). Для точного определения источника лейкоцитурии используют дифференциально-диагностические тесты, позволяющие установить популяционный состав лейкоцитов мочевого осадка.

Выделяют инфекционную лейкоцитурию, свойственную многим инфекционно-воспалительным заболеваниям мочевыводящей системы (в том числе пиелонефриту). Об инфекционном характере лейкоцитурии можно ориентировочно судить по обнаружению в мочевом осадке бактерий — бактериурии (более 1×10^5/мл мочи). При проведении посева мочи нередко получают ложноотрицательные результаты в связи с тем, что на точность данного метода оказывают влияние даже незначительные нарушения правил забора и хранения проб. Асептическую лейкоцитурию, свойственную многим формам ХГН, анальгетической нефропатии; иногда наблюдают и при амилоидозе.

Цилиндры

Цилиндры образуются при соединении уромукоида Тамма–Хорсфолла (белка, секретируемого эпителиоцитами восходящего колена петли Генле в норме), белков плазмы, прошедших мембрану клубочков, и специфических составляющих (клеток, частиц жира).

- Гиалиновые цилиндры состоят только из молекул белка, их обнаруживают при различных заболеваниях почек и в норме (не более 100 в 1 мл мочи).
- Восковидные цилиндры состоят из плазменных белков и выступают признаком хронических нефропатий.
- Клеточные цилиндры (эритроцитарные, лейкоцитарные) всегда имеют почечное происхождение и свидетельствуют о поражении паренхимы почки.
- Жировые цилиндры обнаруживают при значительной протеинурии, в том числе при НС.
- Зернистые цилиндры — признак заболевания почек.

Неорганические элементы осадка мочи состоят из кристаллов различных солей. Обнаружение в моче кристаллов мочевой кислоты, оксалата кальция, аморфных уратов и фосфатов, а также трипельфосфатов само по себе не является признаком поражения почек, следует учитывать другие результаты исследования мочи и клинические данные.

Наличие в моче кристаллов холестерина, цистина, тирозина и лейцина всегда свидетельствует о поражении почек. Холестериновую кристаллурию наблюдают у больных НС; кристаллы тирозина и лейцина свидетельствуют о прогностически неблагоприятном поражении печени.

В мочевом осадке также обнаруживают бактерии, грибы, простейших и паразитов. Бактериурия наиболее значима в сочетании с лейкоцитурией; для уточнения её генеза целесообразно проведение бактериологического

Таблица 7-4. Сравнительная характеристика методов лучевой диагностики, используемых в нефрологии

	УЗИ и УЗДГ	ЭУ/АГП	КТ	МРТ	РИ*
Вид лучевой энергии	Ультразвуковые волны	Рентгеновское излучение	Рентгеновское излучение	Радиочастотное излучение в сильном магнитном поле	γ-Излучение радионуклидов
Характер изображения	Послойный в любой плоскости, возможность 3D	Суммационный	Послойный в аксиальной плоскости, возможность 3D	Послойный в любой плоскости, возможность 3D	Суммационный
Пространственное разрешение	+++	++++	+++	+++	+
Выявление солидных образований почечной паренхимы	+++	+ / +++	++++	++++	++
Выявление жидкостных образований	++++	+ / ++	+++	+++	+
Выявление конкрементов	+++	+++	++++	+++	+**
Исследование мочевых путей и уродинамики	++	++++	+++	+++	+++
Исследование функции почек	-	+	+	+	++++
Исследование почечного кровотока	++	+ / ++++	+++	+++	++
Опасность ионизирующего излучения	-	+++	++++	-	+

исследования мочи. Из грибов в мочевом осадке чаще всего обнаруживают представителей рода *Candida*, особенно у больных СД или получающих иммуносупрессивную терапию. Иногда обнаруживают амёб; при наличии дизурии это свидетельствует о мочеполовом амёбиазе. Обнаружение яиц *Schistosoma haemotobium* указывает на инвазию мочевых путей.

7.2. ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В НЕФРОЛОГИИ[1]

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Лучевые, или визуализирующие, методы исследования занимают важное место в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний почек. Их роль особенно возросла в последние годы благодаря техническому совершенствованию методов, что значительно повысило их разрешающую способность и безопасность. Благодаря развитию лучевой диагностики изменились представления о распространённости некоторых заболеваний (например, ИБП) и их роли в развитии ТПН. Современные визуализирующие методы исследования позволяют не только получить представление о структурных особенностях почек и мочевых путей, патоморфологических изменениях в них, но и оценить почечный кровоток, фильтрационную функцию, канальцевый транспорт, уродинамику. Визуализация почек имеет большое значение для проведения диагностических манипуляций (биопсия почки) и хирургических вмешательств на почках, мочевых путях и почечных сосудах.

В соответствии с физическим принципом получения изображения визуализирующие методы исследования можно разделить на:

- ультразвуковые (ультразвуковое исследование почек и мочевых путей, УЗДГ сосудов почек и мочевых путей);
- рентгеновские (обзорная рентгенография органов мочевой системы, экскреторная урография, КТ);
- магнитно-резонансные (МРТ);
- радиоизотопные (ренография, динамическая сцинтиграфия почек).

Сравнительная характеристика основных методов лучевой диагностики представлена в таблице (табл. 7-4).

Внедрение контрастных средств и цифрового преобразования изображений явилось революционным изменением, значительно расширившим возможности визуализации почек. В настоящее время продолжается совершенствование контрастных препаратов с целью повышения их безопасности. Контрастные препараты теперь применяются не только в рентгенодиагностике, но и при магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗДГ почек.

---

[1] Иллюстративный материал, использованный в данном разделе, любезно предоставлен сотрудниками отдела лучевой диагностики ММА им. И.М. Сеченова В.И. Осиповой и В.В. Кушнир, которым авторы выражают искреннюю признательность.

Цифровое преобразование изображений с последующим созданием трёхмерного образа органа применяется не только при КТ и МРТ, но и при УЗИ, радиоизотопном исследовании (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Оцифровка изображений даёт возможность вторичного анализа с использованием специальных фильтров, повышающих контрастность, позволяет архивировать большой объём информации с целью повторного анализа, оценки динамики изменений, мгновенно передавать её на большие расстояния для консультации. Всё шире используются инвазивные модификации УЗИ и УЗДГ, позволяющие за счёт приближения источника излучения и датчика к объекту исследования получать изображения с высоким разрешением и минимальными помехами.

Кроме повышения качества изображения, другим направлением совершенствования лучевой диагностики является расширение возможностей исследования функции органов, в том числе особенностей обмена веществ в тканях. Такой возможностью обладают новые модификации МРТ и радиоизотопного исследования (позитронная эмиссионная томография).

Хотя диагностику с использованием визуализирующих методов выполняют в первую очередь представители особой медицинской специальности — радиологии (лучевой диагностики), нефролог должен владеть основными навыками, позволяющими трактовать изображение почек, полученное с использованием разных методов, хорошо представлять достоинства, недостатки и ограничения к применению каждого из них, поскольку именно в его задачи входит определение показаний к использованию тех или иных методов, сопоставление их результатов с данными анамнеза, врачебного осмотра, лабораторных исследований, постановка окончательного диагноза. Очень полезны совместные конференции, разборы наиболее трудных диагностических случаев с участием нефрологов и радиологов.

В нефрологии область применения лучевых методов очень широка: она не ограничивается исследованием почек. Так, они могут использоваться для диагностики опухолей различной локализации, туберкулёза лёгких и костей при подозрении на паранеопластический или параспецифический характер болезни почек, для исследования суставов и сердца при системных заболеваниях соединительной ткани с поражением почек и т.д. У больных ХПН лучевые и другие инструментальные методы исследования играют важную роль в диагностике сердечно-сосудистых осложнений и проблем сосудистого доступа. Данная глава посвящена визуализации почек и возможностям различных лучевых методов в диагностике их заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ, ПО ДАННЫМ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Картина поражения почек при различных заболеваниях имеет свои особенности, которые необходимо знать и учитывать в диагностике (табл. 7-5). Однако специфичность изменений в почках, выявляемых при помощи лучевых методов диагностики, как правило, невысока, и диагноз может быть поставлен при учёте жалоб, анамнеза, физического исследования, лабораторных и инструментальных тестов. По мере нарастания нефросклероза своеобразие структурных изменений, присущих той или иной нозологии, исчезает, поэтому при обследовании больного с выраженной ХПН во многих случаях бывает трудно установить её причину.

Окончание табл. 7-4

	УЗИ и УЗДГ	ЭУ/АГП	КТ	МРТ	РИ*
Опасность введения токсичных диагностических препаратов	-	++++	++++	+	+
Стоимость	+	+	+++	++++	++
Доступность	++++	++++/++	++	+	+++

* Без учёта возможностей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии.
** Выявление обструкции мочевых путей.
УЗИ — ультразвуковое исследование.
УЗДГ — ультразвуковая допплерография.
ЭУ — экскреторная урография.
АГП — ангиография почек.
КТ — компьютерная томография.
МРТ — магнитно-резонансная томография.
РИ — радиоизотопное исследование.

Таблица 7-5. Картина поражения почек по данным визуализирующих методов исследования при некоторых заболеваниях

Хронический гломерулонефрит	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, симметричные
Размеры почек	Нормальные; могут быть увеличены при остронефритическом и НС, уменьшены при нарастании нефросклероза
Контуры	Ровные
Диффузные изменения паренхимы	Могут отсутствовать. Повышение эхогенности наблюдается при высокой активности и развитии склероза; снижение эхогенности — при отёке
Очаговые изменения паренхимы	Не характерны
Чашечно-лоханочная система	Не изменена
Сосуды и почечный кровоток	Как правило, не изменены. Диффузное умеренное обеднение сосудистого рисунка паренхимы возможно при её отёке, активном воспалении и выраженном нефросклерозе
Хронический интерстициальный нефрит	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние; как правило, симметричные
Размеры почек	На нижней границе нормы или уменьшены
Контуры	Неровные, волнистые
Диффузные изменения паренхимы	Истончение, снижение кортико-медуллярной дифференцировки, повышение эхогенности
Очаговые изменения паренхимы	Рубцовые изменения; кальциноз в месте некроза сосочков
Чашечно-лоханочная система	Деформация чашечек за счёт рубцов паренхимы
Сосуды и почечный кровоток	Возможна неоднородность сосудистого рисунка паренхимы почки за счёт рубцовых изменений, а также распространённое его обеднение при нарастании ХПН
Хронический пиелонефрит	
Симметричность поражения почек	Изменения одно- или двусторонние, асимметричные
Размеры почек	Нормальные или уменьшенные
Контуры	Неровные, при обострении с вовлечением паранефральной клетчатки нечёткие
Диффузные изменения паренхимы	Истончение, снижение кортико-медуллярной дифференцировки, повышение эхогенности

Продолжение табл. 7-5

Очаговые изменения паренхимы	Рубцовые изменения; при остром воспалении могут быть очаги гнойного расплавления
Чашечно-лоханочная система	Деформация чашечек за счёт рубцов паренхимы (рис. 7-1). При обострении возможны утолщение, нечёткость контуров. Могут определяться признаки обструкции, послужившей причиной пиелонефрита
Сосуды и почечный кровоток	Возможна неоднородность сосудистого рисунка паренхимы почки за счёт рубцовых изменений, а также распространённое его обеднение при нарастании ХПН
	Туберкулёз почек
Симметричность поражения почек	Изменения одно- или двусторонние, асимметричные
Размеры почек	Нормальные или уменьшенные
Контуры	Неровные, при обострении с вовлечением паранефральной клетчатки нечёткие
Диффузные изменения паренхимы	Истончение, снижение кортико-медуллярной дифференцировки, повышение эхогенности
Очаговые изменения паренхимы	Рубцовые изменения с массивными отложениями кальция; при деструктивной форме — очаги распада с толстыми плотными стенками (каверны)
Чашечно-лоханочная система	Деформация чашечек. Возможно локальное утолщение стенки. При образовании очагов отсева в мочеточниках и мочевом пузыре могут определяться признаки обструкции
Сосуды и почечный кровоток	Возможна неоднородность сосудистого рисунка паренхимы почки за счёт рубцовых изменений, а также распространённое его обеднение при нарастании ХПН
	Мочекаменная болезнь
Симметричность поражения почек	Изменения одно- или двусторонние, асимметричные
Размеры почек	Нормальные
Контуры	Ровные или волнистые (при присоединении хронического пиелонефрита)
Диффузные изменения паренхимы	Отсутствуют, либо повышение эхогенности (при нефрокальцинозе, уратной нефропатии) и/или истончение, снижение кортико-медуллярной дифференцировки (при гидронефрозе)
Очаговые изменения паренхимы	Не характерны, однако возможны рубцовые изменения при присоединении пиелонефрита

Продолжение табл. 7-5

Чашечно-лоханочная система	В просвете определяются конкременты (рис. 7-2). При обструкции — дилатация проксимальнее её уровня. При присоединении инфекции — деформация чашечек
Сосуды и почечный кровоток	При гидронефрозе — диффузное равномерное или неравномерное обеднение сосудистого рисунка паренхимы
Амилоидоз почек	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, симметричные
Размеры почек	Нормальные (в ранней стадии) или увеличенные
Контуры	Ровные, несколько округлённые, чёткие
Диффузные изменения паренхимы	Утолщение, снижение кортико-медуллярной дифференцировки. При НС возможно некоторое снижение эхогенности паренхимы за счёт отёка
Очаговые изменения паренхимы	Не характерны
Чашечно-лоханочная система	Изменения не характерны
Сосуды и почечный кровоток	Диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы
Диабетическая нефропатия	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, симметричные
Размеры почек	Нормальные или умеренно увеличенные; при выраженном нефросклерозе — уменьшение размеров
Контуры	Ровные, несколько округлённые, чёткие
Диффузные изменения паренхимы	Утолщение, повышение эхогенности
Очаговые изменения паренхимы	Возможны рубцовые изменения при присоединении хронического пиелонефрита, ИБП
Чашечно-лоханочная система	Изменения не характерны. При присоединении хронического пиелонефрита — деформация чашечек за счёт рубцов паренхимы
Сосуды и почечный кровоток	Гиперперфузия почек, гиперфильтрация, снижение почечного функционального резерва (повышение фильтрационной фракции). Диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы при развитии выраженного нефросклероза
Гипертоническая болезнь	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, симметричные

Продолжение табл. 7-5

Размеры почек	Нормальные; при выраженном нефросклерозе — уменьшение размеров
Контуры	Ровные, чёткие
Диффузные изменения паренхимы	Повышение эхогенности, постепенное истончение
Очаговые изменения паренхимы	Не характерны
Чашечно-лоханочная система	Изменения не характерны
Сосуды и почечный кровоток	Повышение индекса сопротивления (RI). Диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы, нарастающее по мере прогрессирования нефросклероза
Ишемическая болезнь почек	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, асимметричные, реже — симметричные
Размеры почек	Уменьшены; в ранней стадии — при одностороннем стенозе — викарная гипертрофия контралатеральной почки
Контуры	Неровные, чёткие
Диффузные изменения паренхимы	Повышение эхогенности, истончение
Очаговые изменения паренхимы	Возможны рубцовые изменения вследствие перенесённых инфарктов
Чашечно-лоханочная система	Изменения не характерны
Сосуды и почечный кровоток	Резкое ускорение, турбулентность кровотока, дефект наполнения контрастным препаратом в месте стеноза. «Pulsus parvus et tardus» дистальнее стенозированного участка (рис. 7-3). Диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние
Размеры почек	Увеличены
Контуры	Неровные, четкие
Диффузные изменения паренхимы	Паренхима гиперэхогенна, плохо визуализируется из-за множественных кист
Очаговые изменения паренхимы	Множественные тонкостенные полостные образования округлой формы с анэхогенным содержимым разного размера, замещающие паренхиму
Чашечно-лоханочная система	Выявляется с трудом из-за кист. Деформирована. В просвете могут определяться конкременты

Окончание табл. 7-5

Сосуды и почечный кровоток	Неоднородность и диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы
Хроническая почечная недостаточность	
Симметричность поражения почек	Изменения двусторонние, симметричные или асимметричные (в зависимости от первичного заболевания почек)
Размеры почек	Резко уменьшены
Контуры	Неровные, особенно в исходе заболеваний, приводящих к образованию очаговых рубцовых изменений. При выраженной ХПН контуры плохо дифференцируются на фоне окружающих тканей
Диффузные изменения паренхимы	Повышение эхогенности, истончение, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки
Очаговые изменения паренхимы	Определяются характером заболевания почки, приведшего к ХПН. Могут отмечаться кисты (более чем у 80% больных, длительно леченных гемодиализом)
Чашечно-лоханочная система	Определяются характером заболевания почки, приведшего к ХПН
Сосуды и почечный кровоток	Диффузное обеднение сосудистого рисунка паренхимы, снижение скоростей кровотока (рис. 7-4)
Отторжение трансплантата почки	
Размеры трансплантата	Нормальные или увеличенные
Контуры	Ровные
Диффузные изменения паренхимы	Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, повышение эхогенности коры, выбухание пирамид
Очаговые изменения паренхимы	Не характерны
Чашечно-лоханочная система	Утолщение стенок, нечёткость контуров
Сосуды и почечный кровоток	Резкое снижение диастолической скорости кровотока

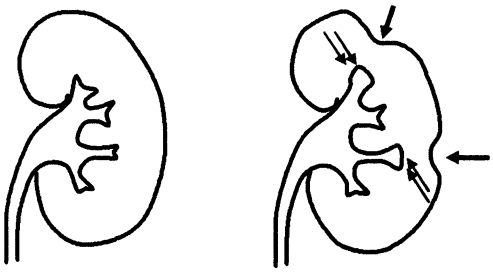


Рис. 7-1. Неровность контуров почки, деформация чашечек в результате рубцовых изменений при хроническом пиелонефрите. Одинарные стрелки — неровность внешнего контура за счёт кратерообразных вдавлений; двойные стрелки — деформация чашечек.

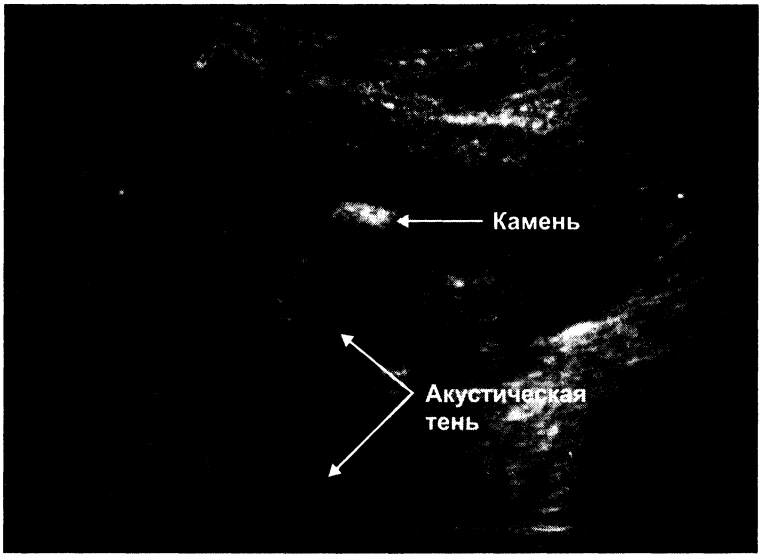


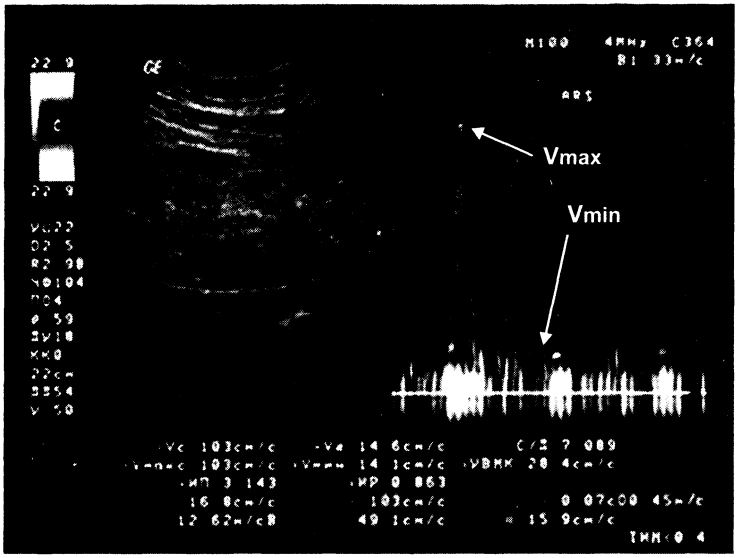
Рис. 7-2. Камень почки с акустической тенью.

ОСЛОЖНЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ

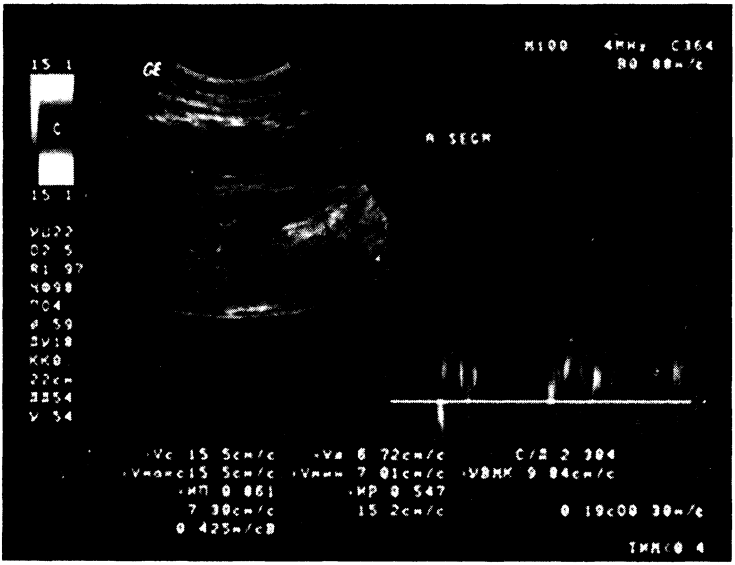
Безопасность и переносимость лучевых методов исследования почек определяются следующими факторами:

- вредным воздействием излучения;
- токсичностью контрастных и радиофармакологических препаратов;
- риском осложнений, связанных с инвазивностью диагностических процедур.

Кроме того, необходимо учитывать психологические аспекты (радиофобия; клаустрофобия при проведении КТ и МРТ).



А



Б

Рис. 7-3. Изменения линейной скорости кровотока при стенозе почечной артерии. А — резкое увеличение Vs в месте стеноза. Б — замедление и ослабление кровотока дистальнее стеноза (сегментарная артерия).

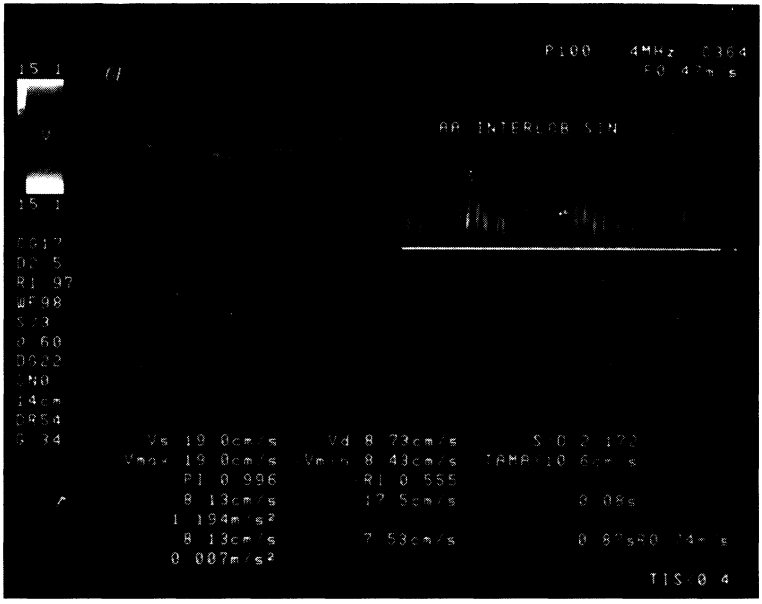


Рис. 7-4. Снижение линейных скоростей кровотока на уровне междолевой артерии у больного хроническим гломерулонефритом в стадии ХПН (креатинин 3,4 мг/дл).

ВЫБОР МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Каждый из лучевых методов диагностики имеет свои сильные и слабые стороны. Выбор метода в конкретной клинической ситуации определяется его диагностическими возможностями (чувствительностью, специфичностью, точностью), безопасностью для пациента, стоимостью, доступностью. При этом задача максимально точной диагностики нередко вступает в противоречие с принципом наибольшей безопасности, а методы с более мощным диагностическим потенциалом (КТ, МРТ, позитронная эмиссионная томография) являются самыми дорогостоящими и менее доступными.

УЗИ отличается от других методов сочетанием широкого спектра диагностических возможностей, высокой безопасностью, относительно низкой стоимостью и широкой доступностью, поэтому на сегодняшний день оно составляет основу лучевой диагностики в нефрологии. С этого визуализирующего метода, как правило, начинается обследование нефрологического больного, и во многих ситуациях оно дает исчерпывающую информацию. УЗДГ значительно расширяет возможности УЗИ, позволяя выявлять изменения сосудов почек, нарушения уродинамики и структуры паренхимы. Поэтому желательно, чтобы кабинет ультразвуковой диагностики, где обследуются больные нефрологического профиля, был оборудован аппаратурой, позволяющей проводить УЗДГ, а работающие там специалисты имели соответствующие навыки.

В сложных диагностических случаях задача состоит в рациональном сочетании методов диагностики в соответствии с их техническими возможностями, преимуществами в разных клинических ситуациях, что невозможно без учёта анамнеза, клинико-лабораторных данных пациента.

Существует две тактики лучевой диагностики:

- от простого к сложному;
- кратчайшим путём к максимально полной информации.

Первый подход состоит в последовательном применении нескольких методов лучевой диагностики, начиная более безопасными и доступными и кончая самыми дорогостоящими и связанными с высоким риском осложнений. Второй подход предлагается начинать с наиболее информативного метода.

Составляя план обследования, врач должен руководствоваться следующими принципами:

- диагностическая сила метода должна быть адекватной поставленной клинической задаче;
- применять более дорогие и связанные с риском серьёзных осложнений методы исследования следует лишь в тех случаях, когда более простые и безопасные не могут дать всю полноту информации;
- применять дорогостоящие и связанные с риском серьёзных осложнений методы только в тех случаях, когда их результаты могут изменить лечение и повлиять на прогноз;
- поэтапность диагностики: предварительно использовать скрининговые (более доступные и безопасные методы), и лишь больным, отнесённым на основании их результатов в группу риска, проводить уточняющие исследования с использованием более дорогостоящих и опасных методов;
- частота повторных исследований для оценки динамики патологического процесса и эффективности лечения должна быть рационально обоснована;
- избегать ненужного дублирования близких по своим возможностям методов с целью уменьшить затраты на обследование и загрузку диагностических подразделений;
- избегать, по возможности, сочетания методов, каждый из которых связан с использованием высокой дозы облучения и/или токсичных контрастных средств.

В табл. 7-6 перечислены методы лучевой диагностики, которые рекомендованы в различных клинических ситуациях, встречающихся в практике нефролога. В соответствии с тактикой применения методы разделены на два уровня. Методы 1-го уровня применяются на первом этапе диагностического поиска: основные исследования позволяют выявить ключевые признаки основного заболевания; дополнительные используются в особых клинических ситуациях для проведения расширенной дифференциальной диагностики, уточнения сопутствующих состояний, функциональных показателей почек и т.д. Второй уровень диагностики проводится только после методов 1-го уровня с учетом их результатов в случае, когда они дают возможность заподозрить заболевание либо когда их результаты представляются спорными и сомнительными. К исследованиям второго уровня отнесены методы, которые связаны с повышенным риском осложнений или являются наиболее дорогостоящими, доступными лишь в крупных диагностических центрах.

Таблица 7-6. Выбор визуализирующих методов исследования в различных клинических ситуациях, связанных с заболеваниями почек

Показание	Основные методы 1-го уровня и их задачи	Дополнительные методы 1-го уровня и их задачи	Методы 2-го уровня
Гематурия неясного генеза	**УЗИ+РГ+ЭУ** Выявление очаговых патологических образований паренхимы почек и собирательной системы, мочевых путей; аномалий расположения, подвижности почек, косвенных признаков аномалии почечных сосудов	**Цистоскопия** Уточнение источника гематурии (мочевой пузырь или почки; правая или левая почка)	**КТ (рис. 7-5) или МРТ**; **УЗДГ**, при неинформативности — **субтракционная цифровая АГП** Диагностика опухоли. Уточнение характера очаговых образований и выявление аномалий почечных сосудов
Нефротический синдром, протеинурия неясного генеза	**УЗИ** Определение размеров почек, диффузных изменений паренхимы; выявление аномалий расположения и подвижности почек	**УЗДГ** У молодых — исключение симптомов аортомезентериального и заднего пинцета	
Эссенциальная артериальная гипертензия	**УЗИ** Исключение первичных заболеваний паренхимы и аномалий почек в качестве причины АГ. Оценка выраженности нефросклероза	**УЗДГ** Исключение стеноза почечной артерии, оценка индекса сопротивления **РИ** Исключение стеноза почечной артерии. Определение ФФ (фильтрационной фракции), раздельной фильтрационной функции правой и левой почки	

Продолжение табл. 7-6

Артериальная гипертензия, предположительно связанная с первичным заболеванием почек. Подозрение на ишемическую болезнь почек (ИБП), реноваскулярную АГ, другие сосудистые нефропатии	**УЗИ** Определение симметричности поражения, размеров почек, выявления очаговых изменений, которые могут привести к локальному нарушению внутрипочечной гемодинамики, обнаружение рубцовых изменений паренхимы при ИБП **УЗДГ** Выявление ускорения и турбулентности кровотока в месте стеноза и косвенных его признаков при исследовании внутрипочечных сосудов. При одностороннем стенозе — оценка индекса сопротивления контралатеральной почки **РИ** Выявление уменьшения перфузии почек, асимметрии снижения фильтрационной функции, обнаружение рубцовых изменений паренхимы		**КТ- или МРТ-ангиография** (при выраженной ХПН); при недостаточной информативности — **АГП** Проводится только больным, у которых возможно хирургическое лечение, — для уточнения степени стеноза, показаний к хирургическому вмешательству и определения его тактики
Аномалии почек	**УЗИ** Определение количества, расположения, подвижности и размеров почек, особенностей их строения, исследование сосудистой ножки	**УЗДГ** Визуализация аномалий почечных сосудов. Выявление нарушений гемо- и уродинамики	**ЭУ** Обнаружение и исследование почки при плохой её визуализации при УЗИ, дистопии, выявление аномалий мочевых путей (рис. 7-6), нарушений уродинамики

Продолжение табл. 7-6

			РИ Исследование функции почек, выявление нарушений оттока мочи **КТ или МРТ** При необходимости дифференцировать дистопированную почку со сниженной функцией и опухоль забрюшинного пространства, малого таза **АГП** Дифференциальная диагностика с опухолью в сложных случаях
ХГН, амилоидоз почек	**УЗИ** Определение размеров почек, толщины паренхимы, признаков нефросклероза		
Диабетическая нефропатия	**УЗИ** Определение размеров почек, толщины паренхимы, признаков нефросклероза. Выявление рубцовых изменений при присоединении хронического пиелонефрита, ИБП	**РИ** Выявление феномена гиперфильтрации, исключение (увеличения ФФ), присоединения стеноза почечной артерии **УЗДГ** Исключение присоединения стеноза почечной артерии. Выявление рубцовых изменений паренхимы почек при присоединении хронического пиелонефрита, ИБП	

Продолжение табл. 7-6

Хронический интерстициальный нефрит	**УЗИ** Выявление уменьшения размеров почек, истончения паренхимы, её рубцовых изменений, папиллярных некрозов	**УЗДГ** Выявление рубцовых изменений паренхимы почек	**КТ без контрастирования и с контрастированием** Верификация диагноза при недостаточной информативности УЗИ
Хронический пиелонефрит	**УЗИ и ЭУ** Выявление рубцовых изменений паренхимы почек, её истончения, обструкции мочевых путей	**УЗДГ** Выявление рубцовых изменений паренхимы почек и нарушений уродинамики	**МРТ** Дифференциальная диагностика вторично-сморщенной почки и гипоплазии при недостаточной информативности УЗИ
Туберкулёз почек	**УЗИ + РГ + ЭУ** Выявление рубцовых изменений паренхимы почек, её истончения, обструкции мочевых путей	**УЗДГ** Дополнительные возможности выявления деструктивных изменений в почках и мочевых путях	**Ретроградная пиелография** Выявление деструктивных изменений в почках, дифференциальная диагностика с другими полостными образованиями при резком снижении функции **КТ без контрастирования и с контрастированием или МРТ** Уточнение характера поражения почек и мочевых путей, а также выявление экстраренального распространения процесса
Мочекаменная болезнь	**УЗИ и/или РГ** Выявление конкрементов (рис. 7-7)	**ЭУ** Подтверждение принадлежности конкрементов к мочевым путям; распознавание рентгенонегативных камней; оценка проходимости мочеточников	**КТ без контрастирования** Верификация диагноза, дифференциальный диагноз с другими патологическими образованиями чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), мочевых путей и забрюшинного пространства

Продолжение табл. 7-6

Обструктивная нефропатия	**УЗИ + ЭУ или фармакоурография с фуросемидом** Выявление расширения ЧЛС, нарушения проходимости мочевых путей, определение локализации и причины обструкции (рис. 7-8)	**РИ или РИ в пробе с фуросемидом** Уточнение экскреторной функции почек, дифференциальная диагностика функциональной и обструктивной дилатации мочеточника (рис. 7-9) **УЗДГ** Выявление повышенного индекса сопротивления почечному кровотоку, свидетельствующего об обструкции	**КТ без контрастирования и с контрастированием или МРТ** Уточнение локализации и причины обструкции **Ретроградная пиелография** При неинформативности или недоступности других методов, резком снижении функции почки. Уточнение локализации и причины обструкции. Исследования состояния мочеточника дистальнее места обструкции
Острый пиелонефрит	**УЗИ + РГ + ЭУ** Выявление острых воспалительных изменений в почках, паранефрии, обструкции мочевых путей и установление её причины	**РИ** Выявление очаговых воспалительных изменений паренхимы почек; раздельная оценка функции почек **УЗДГ** Выявление очаговых воспалительных изменений паренхимы почек и нарушений уродинамики	**КТ без контрастирования и с контрастированием** Уточнение характера и распространённости деструктивных изменений в почке и паранефрии, причин обструкции

Продолжение табл. 7-6

Почечная колика	**УЗИ + РГ + ЭУ** Выявление острой обструкции мочевых путей и уточнение её причины		**КТ без контрастирования и с контрастированием** Уточнение локализации и причины обструкции
Тромбоз почечной артерии	**УЗИ + УЗДГ + ЭУ** Выявление отсутствия кровотока в почечной артерии, резкого снижения или отсутствия функции почки при отсутствии обструкции мочевых путей		**АГП** Позволяет поставить диагноз и при выполнении в первые часы провести тромболизис **КТ с контрастированием** Выявление отсутствия накопления контрастного средства в почке или отдельном её сегменте, симптома кортикального ободка
Тромбоз почечных вен	**УЗИ + УЗДГ** Визуализация признаков нарушения венозного оттока, расширения вены и отсутствия кровотока	**УЗДГ** Выявление признаков нарушений уродинамики, обструкции мочевыводящих путей	**КТ с болюсным контрастированием или МРТ**; при невозможности проведения или неинформативности — **кавография** Уточнение изменений со стороны почечной вены, визуализация тромба
Кисты почек, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	**УЗИ** Выявление и исследование кист; при поликистозе — увеличения размеров почек и множественных кист, замещающих нормальную паренхиму	**ЭУ** Выявление компрессии лоханки при парапельвикальных кистах. Дифференциальный диагноз кист и гидрокаликоза **УЗДГ** Обнаружение нарушений гемо- и уродинамики при наличии парапельвикальных кист	**КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием** Дифференциальная диагностика кист и опухоли почки

Продолжение табл. 7-6

Опухоль почки	**УЗИ** Обнаружение и исследование опухоли, диагностика её метастазирования		**КТ с контрастированием (рис. 7-10) или МРТ с контрастированием** Верификация данных УЗИ, оценка стадии опухоли и метастазирования **АГП** Обнаружение атипичной васкуляризации, визуализация опухоли
Опухоль мочевыводящих путей	**ЭУ + УЗИ** Выявление опухоли, создающей дефект наполнения, исследование состояния мочевыводящих путей	**УЗДГ** Обнаружение атипичной васкуляризации, опухолевого тромбоза почечных и нижней полой вены	**КТ с контрастированием или МРТ с контрастированием** Верификация данных УЗИ, выявление дефекта наполнения в ЧЛС, диагностика метастазирования **Ретроградная пиелография** Исследование мочевых путей при их обструкции опухолью, когда другие методы малоинформативны или недоступны
Хроническая почечная недостаточность	**УЗИ** Выявление уменьшения в размерах почек, истончения паренхимы, её уплотнения, нарушения кортико-медуллярной дифференцировки. Оценка симметричности изменений, выявление очаговых рубцовых изменений, которые могут помочь в установлении причины ХПН	**УЗДГ** Обнаружение замедления кровотока и обеднения сосудистого рисунка почек. Выявление очаговых рубцовых изменений **РИ** При начальной ХПН — раздельное исследование функции правой и левой почки; выявление феномена гиперфильтрации (увеличения ФФ)	

Окончание табл. 7-6

Острое нарушение функции трансплантированной почки	**УЗИ + УЗДГ или РИ** Выявление тромбоза артерии и вены трансплантата, ухудшения перфузии почки за счёт тромботической микроангиопатии, диффузных и очаговых изменений паренхимы, обструкции мочевых путей, нарушения их целостности, патологических образований в паранефрии (гематома, абсцесс, уринома, лимфоцеле)		**Ангиография или МРТ с контрастированием** Верификация и дифференциальный диагноз нарушений почечного кровотока и других причин острого нарушения функции при сомнительных результатах исследований 1-го уровня
Хроническое прогрессирующее снижение функции трансплантированной почки	**УЗИ** Выявление признаков сморщивания, кальциноза, симптомов приобретённых заболеваний трансплантата (хронический пиелонефрит и др.) **УЗДГ или РИ** Диагностика стеноза артерии трансплантата, выявление косвенных признаков тромботической микроангиопатии		**Ангиография, или КТ, или МРТ с контрастированием** Уточнение изменений сосудов и паренхимы трансплантата при сомнительных результатах исследований 1-го уровня

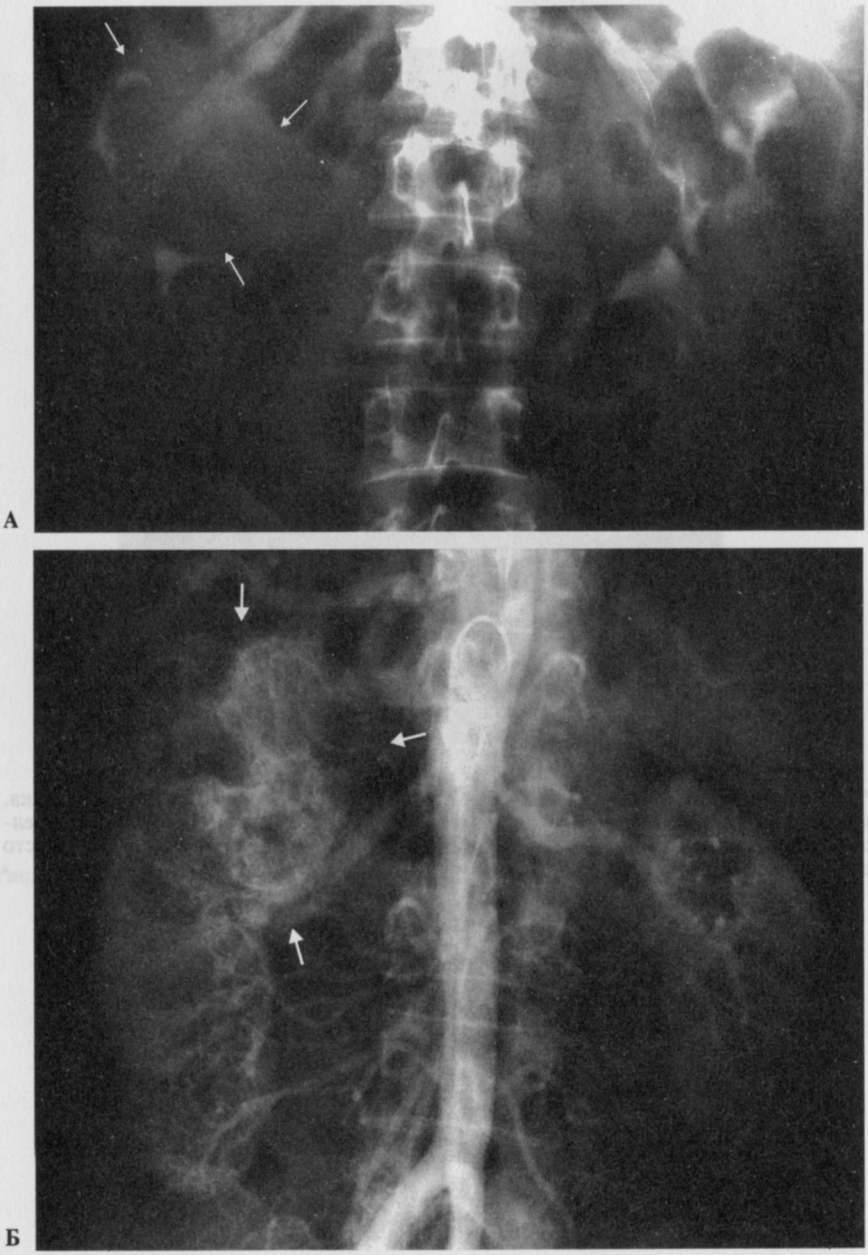


Рис. 7-5. Опухоль правой почки, вызывающая сдавление её чашечно-лоханочной системы. А — экскреторная урография. Б — ангиография. Опухоль показана стрелками.

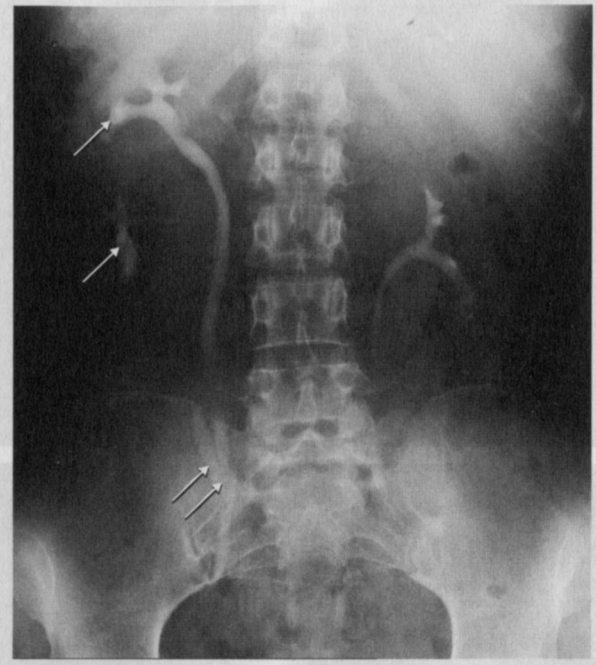


Рис. 7-6. Полное удвоение правой почки, неполное удвоение правого мочеточника, поясничная дистопия левой почки (экскреторная урография). Одинарные стрелки — две самостоятельные чашечно-лоханочные системы; двойная стрелка — место слияния двух мочеточников.

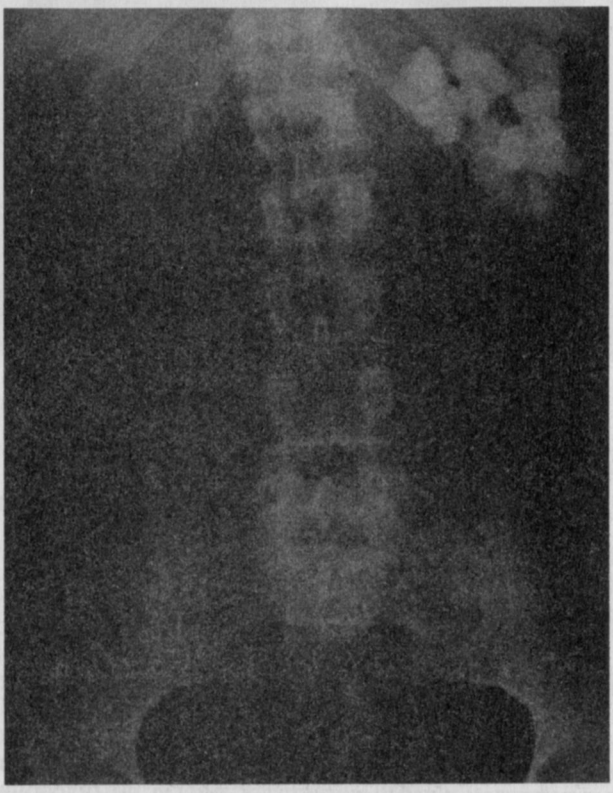


Рис. 7-7. Коралловидный камень левой почки (обзорная рентгенография).

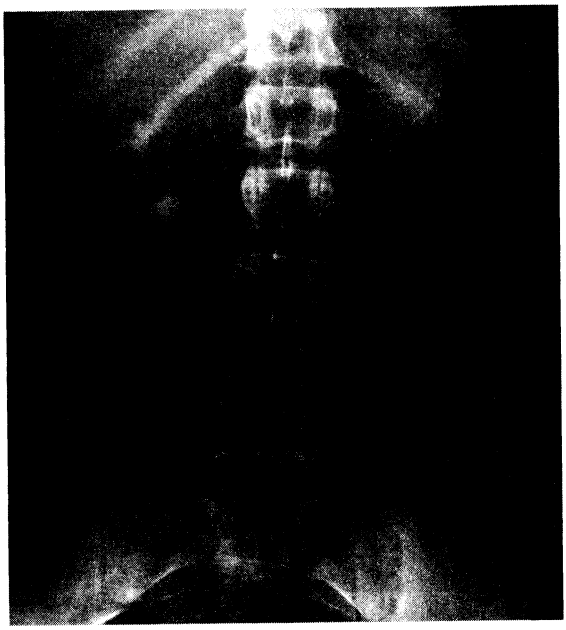


Рис. 7-8. Гидрокаликоз слева (экскреторная урография).

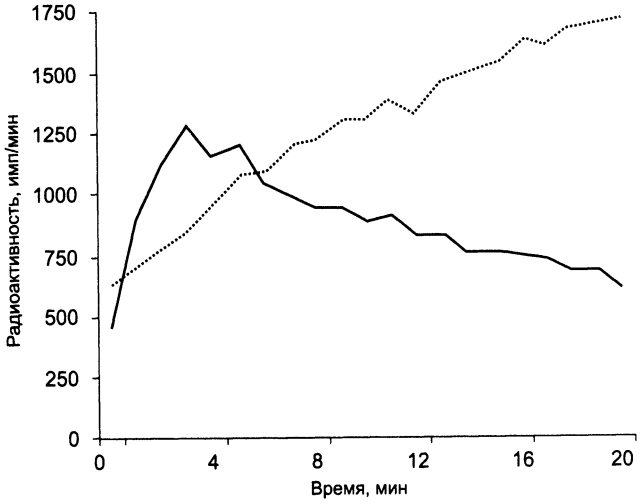


Рис. 7-9. Ренограмма (ДТПА) при обструкции правого мочеточника (увеличение накопления РФП). Сплошная линия — левая почка (в норме); пунктирная линия — правая почка.



Рис. 7-10. Опухоль правой почки. КТ с контрастированием.

Радиационная безопасность

С точки зрения радиационной безопасности несомненными преимуществами обладают методы, в которых не используется ионизирующее излучение, — УЗИ и МРТ.

Безопасность воздействия на организм сильного магнитного поля, используемого при МРТ, строго говоря, ещё требует уточнения, если учесть, что метод начал использоваться относительно недавно и большой опыт ещё не накоплен. Поэтому считают нежелательным применение МРТ во время беременности, особенно в первой её трети. МРТ потенциально опасна и потому противопоказана пациентам с имплантированными водителями ритма, металлическими инородными телами, чувствительными к магнитному полю.

Среди методов, основанных на применении ионизирующего излучения, наиболее безопасна радионуклидная визуализация, при которой (особенно при использовании короткоживущих изотопов) доза облучения в десятки или сотни раз меньше, чем при рентгенографии и КТ. **Наиболее опасна КТ**, при которой доза ионизирующего излучения существенно выше, чем при обычном рентгеновском исследовании, и прямо зависит от количества выполненных срезов, то есть повышение разрешающей способности приводит к увеличению лучевой нагрузки.

Возможные вредные эффекты ионизирующего излучения на организм включают две большие группы — детерминированные и стохастические. Детерминированные эффекты возникают, если доза излучения выше определённого порогового значения, и тяжесть их возрастает с увеличением дозы. Поражаются в первую очередь быстро делящиеся клетки, ткани с интенсивным обменом веществ: эпителий, красный костный мозг, репродуктивная и нервная системы. Детерминированные эффекты возникают в ближайшее время после облучения, хорошо поддаются изучению, поэтому на сегодняшний день разработаны эффективные методы их предотвращения. В первую очередь, это использование в диагностических целях доз

излучения, существенно ниже пороговых. Так, пороговая эритемная доза рентгеновского излучения достигается при выполнении 10 000 ренгенограмм, или 100 КТ, чего никогда не бывает в реальных условиях.

Отличие стохастических эффектов от детерминированных состоит в том, что от дозы облучения зависит не *тяжесть*, а *вероятность развития* осложнения. К ним относятся канцерогенез и генетические мутации. Опасность стохастических эффектов заключается в том, что для них неизвестен дозовый порог, поэтому любое исследование с использованием ионизирующего излучения связано с риском осложнения, даже при минимальной дозе излучения и применении средств защиты. Для уменьшения лучевой экспозиции используют защитные экранирующие устройства, уменьшают время облучения и увеличивают расстояние между источником излучения и пациентом. Однако эти меры лишь уменьшают вероятность развития стохастических эффектов, но не устраняют её полностью. Поскольку любое исследование с ионизирующим излучением потенциально может приводить к канцерогенезу и мутациям, причём дозы облучения, полученные при разных исследованиях, суммируются, рекомендуется максимально ограничивать использование данных видов лучевой диагностики, когда это только возможно, выполнять их по строгим показаниям. КТ должна проводиться лишь в тех случаях, когда другие доступные визуализирующие методы не могут дать необходимую информацию; при этом необходимо строго ограничивать область интереса и чётко обосновывать количество производимых срезов.

Побочные эффекты контрастных веществ

Применение *рентгеноконтрастных* препаратов представляет наибольшую опасность для пациентов из-за высокой частоты и тяжести осложнений. Вредное воздействие водорастворимых рентгеноконтрастных средств (РКС), применяемых для экскреторной урографии, КТ почек, АГП и КТ-ангиографии, а также других исследований почек и мочевыводящих путей связано с *хемотаксическим воздействием* йода, карбоксильных групп на клетки; с осмотической токсичностью и локальным ионным дисбалансом, возникающим в просвете сосуда при болюсном введении ионных РКС. Феномен *осмотической токсичности* заключается в многократном повышении осмотического давления в месте введения препарата, что вызывает обезвоживание и повреждение эндотелиальных клеток и форменных элементов крови. В результате эритроциты теряют свою эластичность и способность менять форму при продвижении по капиллярам, наблюдается дисбаланс между образованием эндотелина, эндотелиального релаксирующего фактора (NO), активируется выработка других биологически активных молекул, нарушаются регуляция сосудистого тонуса и микроциркуляция, возникают тромбозы.

Токсичность РКС определяется строением их молекулы и её способностью диссоциироваться в водном растворе на ионы. До недавнего времени использовались только ***ионные*** или ***диссоциирующие*** РКС (урографин®, верографин® и др.), которые состоят из солей, диссоциирующихся на катионы и анионы. Они характеризуются высокой осмолярностью (в 5 раз выше, чем у плазмы крови), поэтому также называются *высокоосмолярными* контрастными средствами и могут вызывать местный ионный дисбаланс. При их использовании нередко развиваются побочные эффекты, вплоть

до самых тяжёлых. Более безопасными являются *неионные* или *недиссоциирующие*, *низкоосмолярные* РКС (йогексол, йопромид, йодиксанол). Они не диссоциируются на ионы, характеризуются более высоким соотношением количества атомов йода к количеству частиц препарата в единице объёма раствора (то есть хорошее контрастирование обеспечивается при меньшем осмотическом давлении), атомы йода защищены гидроксильными группами, что уменьшает хемотоксичность. В то же время стоимость низкоосмолярных РКС в несколько раз выше высокоосмолярных. Кроме того, РКС делятся по своему строению на *мономерные* и *димерные,* в зависимости от числа бензольных колец со встроенными атомами йода. При использовании димерных препаратов, содержащих в одной молекуле шесть вместо трёх атомов йода, требуется введение меньшей дозы препарата, за счёт чего уменьшается осмотоксичность.

По механизму развития побочные эффекты делят на:

- *анафилактоидные, или непредсказуемые* (анафилактический шок, отёк Квинке, крапивница, бронхоспазм, гипотензия);
- *прямые токсические* (нефротоксичность, нейротоксичность, кардиотоксичность и др.);
- *местные* (флебит, некроз мягких тканей в месте инъекции).

Анафилактоидные, или непредсказуемые, реакции на йодсодержащие контрастные средства носят такое название, поскольку причина и точный механизм их развития не известны, хотя определённые условия увеличивают их риск. Не отмечается чёткой связи между их выраженностью и дозой введённого препарата. Определённую роль играет активация секреции серотонина и гистамина. Разница между анафилактоидными реакциями и истинной анафилаксией в практической деятельности не существенна, так как симптомы и лечебные меры при них не различаются.

По тяжести побочные эффекты делят на лёгкие (не требующие вмешательств), умеренные (требующие лечения, но не угрожающие жизни) и тяжёлые (опасные для жизни или приводящие к инвалидизации).

К *лёгким побочным эффектам* относят появление ощущений жара, сухости во рту, тошноты, нехватки воздуха, головной боли, лёгкого головокружения. Они не требуют лечения, однако могут быть предвестниками более тяжёлых эффектов. Если они наступили до завершения введения контрастного средства, необходимо его прекратить. Не вынимая иглу из вены, продолжить наблюдение за пациентом, подготовить медикаменты на случай развития более тяжёлых осложнений.

При развитии побочных эффектов *средней степени тяжести* (сильная тошнота, рвота, риноконъюнктивит, озноб, зуд, крапивница, отёк Квинке) вводят антидот — натрия тиосульфат (10–30 мл 30% раствора внутривенно), адреналин♥ (0,5–1,0 мл 0,1% раствора подкожно), антигистаминные препараты — дифенгидрамин (1–5,0 мл 1% раствора внутримышечно), хлоропирамин (1–2,0 мл 2% раствора внутримышечно), преднизолон (30–90 мг внутривенно в растворе глюкозы). В случае присоединения тахикардии, падения АД, появления бледности дополнительно вводят адреналин♥ (0,5–1,0 мл внутривенно), начинают ингаляцию кислорода в объёме 2–6 л/мин. При появлении признаков бронхоспазма назначают бронходилататоры в виде ингаляций.

При развитии *тяжёлой анафилактоидной реакции* или истинного *анафилактического шока* (бледность, резкое падение АД, коллапс, тахикардия, астматический статус, судороги) необходимо вызвать врача-реаниматолога, установить систему для внутривенных вливаний и начать ингаляционное введение кислорода 2–6 л/мин. Внутривенно вводится натрия тиосульфат (10–30 мл 30% раствора), адреналин• 0,5–1,0 мл 0,1% раствора, хлоропирамин 1–2,0 мл 2% раствора или дифенгидрамин 1–2,0 мл 1% раствора, гидрокортизон 250 мг в изотоническом растворе хлорида натрия. При необходимости врачом-реаниматологом проводится интубация и искусственная вентиляция лёгких.

К развитию такого тяжёлого осложнения, как *острая сердечная недостаточность,* могут привести нарушение регуляции работы сердца (гиперактивация парасимпатического влияния, приводящая к выраженной брадикардии и уменьшению сердечного выброса), поражение миокарда вследствие его ишемии и прямого токсического действия контрастного средства с развитием аритмии и падением насосной функции сердца, резкое возрастание постнагрузки в большом и малом круге кровообращения за счёт вазоконстрикции и нарушения микроциркуляции. При гипотонии, возникшей в результате *вагусной сосудистой реакции* и связанной, в отличие от анафилактоидной гипотонии, с выраженной брадикардией, кроме внутривенного введения изотонического раствора натрия хлорида применяют атропин (0,5–1,0 мг внутривенно). При острой левожелудочковой недостаточности внутривенно вводят инотропные средства (допамин, 5–20 мкг/кг/мин). При нормальном или высоком АД с целью уменьшения постнагрузки используют нитроглицерин (0,4 мг под язык каждые 5 мин или 10–100 мкг/мин), нитропруссид натрия (0,1–5 мкг/кг/мин) для уменьшения постнагрузки.

NB! Побочные реакции на контрастные средства в анамнезе — абсолютное противопоказание для их повторного применения.

Факторы риска осложнений при применении йодсодержащих контрастных средств:

- предшествующие аллергические реакции на лекарственные препараты;
- аллергия в анамнезе;
- бронхиальная астма;
- тяжёлые болезни сердца, лёгких;
- обезвоживание;
- ХПН;
- пожилой и старческий возраст.

Профилактика осложнений заключается в тщательном сборе анамнеза и обследовании перед исследованием лечащим врачом с целью выявить факторы риска. При наличии хотя бы одного из них и особенно при их сочетании требуется тщательная и строгая оценка соотношения потенциальной пользы и опасности планируемого исследования. Оно должно проводиться только в том случае, если его результаты могут повлиять на тактику лечения и за счёт этого улучшить прогноз и качество жизни больного. Важнейшей профилактической мерой является использование низкоосмолярных (неионных) РКС по крайней мере у пациентов, входящих в группу риска. По данным многочисленных исследований, частота побочных эффектов при использовании высокоосмолярных контрастных средств составляет

5–12%, низкоосмолярных — 1–3%. В случае реакции помощь оказывается уже в диагностическом кабинете, где должен иметься под рукой необходимый набор медикаментов. В некоторых центрах принята премедикация преднизолоном больных, входящих в группу риска, с целью профилактики анафилактоидных реакций (50 мг внутрь за 13; 5 и 1 ч до введения контрастного средства). Однако нет убедительных доказательств того, что эта профилактическая мера значимо снижает риск осложнений, поэтому её широкое проведение следует признать недостаточно обоснованным.

Нефротоксичность РКС требует особого рассмотрения. Она складывается из прямого токсического воздействия препарата на эпителий почечных канальцев и почечный эндотелий, а также осмотической токсичности. Возникает тяжёлая эндотелиальная дисфункция с повышенной выработкой как вазопрессорных, так и вазодилатирующих агентов эндотелина, вазопрессина, простагландина E_2, эндотелиального релаксирующего фактора (NO), предсердного натрийуретического пептида; однако происходит более раннее истощение депрессорной системы с преобладанием вазоконстрикции. Вследствие этого, а также повышения вязкости крови и ухудшения микроциркуляции нарушается перфузия клубочков, развивается ишемия и гипоксия тубулоинтерстиция. В условиях гипоксии и повышенной осмотической нагрузки клеток эпителия почечных канальцев происходит их гибель. Одним из факторов поражения эпителия почечных канальцев являются активация перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов. Фрагменты разрушенных клеток образуют белковые цилиндры и могут вызывать обструкцию почечных канальцев. Клинически поражение почек проявляется протеинурией и нарушением функции почек — от обратимой гиперкреатининемии до тяжёлой ОПН, которая может протекать как с олигурией, так и без неё. Прогноз при развитии ОПН в ответ на введение РКС серьёзный. У каждого третьего больного с олигурической ОПН отмечается необратимое снижение функции почек, при этом половина нуждаются в постоянном лечении гемодиализом. При отсутствии олигурии ХПН развивается у каждого четвёртого больного, и каждый третий из них нуждается в постоянном лечении гемодиализом.

Доказанные факторы риска ОПН при использовании РКС во многом совпадают с факторами риска внепочечных осложнений. К ним относятся:

- ХПН;
- ДН;
- тяжёлая застойная сердечная недостаточность;
- обезвоживание и гипотензия;
- высокая доза и частота повторного введения РКС.

Если в общей популяции нефротоксичность РКС, определяемая как прирост уровня креатинина сыворотки более чем на 0,5 мг/дл или более чем на 50% от исходного уровня, наблюдается в 2–7% случаев, то у больных с нарушенной функцией почек (креатинин сыворотки более 1,5 мг/дл) или другими доказанными факторами риска она отмечается в 10–35% случаев. Кроме того, следует учитывать такие вероятные факторы риска ухудшения функции почек, как артериальная гипертензия, распространённый атеросклероз, нарушенная функция печени, гиперурикемия. Неблагоприятное влияние на риск нефротоксичности миеломной болезни и СД без поражения почек не доказаны.

Профилактика ОПН при использовании РКС включает:
- учёт факторов риска и противопоказаний;
- проведение исследований с РКС у больных, входящих в группу риска, лишь в тех случаях, когда его результаты могут существенным образом повлиять на прогноз;
- использование более безопасных низкоосмолярных препаратов;
- применение минимально возможных доз;
- гидратацию больных [1,5 мл/(кг×ч)] в течение 12 ч до и после исследования;
- нормализацию АД.

Среди врачебных назначений, предлагающихся для профилактики ОПН при использовании РКС, только гидратация достоверно улучшает прогноз больных. Эффективность остальных методов на основании проспективных клинических исследований является сомнительной (назначение допамина, маннитола, антагонистов кальция) или недостаточно доказательной (назначение ацетилцистеина).

При МРТ с целью контрастирования используют препараты, содержащие редкоземельный металл гадолиний, атомы которого обладают особыми магнитными свойствами. Токсичность препаратов гадолиния существенно ниже (в 10 и более раз по сравнению с йодсодержащими РКС) благодаря тому, что его атомы окружены хелатными комплексами диэтилентриамидпентауксусной кислоты. Однако при его использовании описаны тяжёлые побочные эффекты анафилактоидного типа, аналогичные побочным эффектам йодсодержащих РКС, а также случаи ОПН. Тактика лечения этих осложнений не имеет принципиальных отличий по сравнению с осложнениями РКС.

Осложнения, связанные с инвазивностью диагностических процедур

Инвазивные диагностические процедуры применяются в лучевой диагностике заболеваний почек в течение нескольких десятилетий. **Интервенционная радиология** — синтез лучевых методов диагностики и лечебно-диагностических манипуляций приобретает в нефрологии всё большее значение. Основные области её применения — диагностика и лечение стеноза почечной артерии, проведение биопсии почки.

Накопленный опыт показывает, что частота побочных эффектов при инвазивных исследованиях достаточно высока, причем возможны тяжёлые осложнения, приводящие к гибели больных. Используются два основных вида диагностических манипуляций: катетеризация почечных лоханок (через мочевые пути или путем чрескожной пункции) и катетеризация почечных сосудов. В первом случае возникает повреждение эпителия мочевых путей, существует риск разрыва мочеточника, ретроградного инфицирования почечных лоханок. При чрескожной пункции почечных лоханок возможно повреждение крупных сосудов в области ворот почек с развитием массивного кровотечения. Катетеризация сосудов с внутрипросветным введением РКС может привести к их разрыву, массивному кровотечению, тромбозу, разрушению нестабильных бляшек и развитию холестериновой эмболии почек и других органов, спазму артерии. Особенно высок риск таких осложнений у больных пожилого возраста с распространённым атеросклерозом.

Несмотря на разумные основания избегать инвазивных диагностических процедур, существуют доводы в пользу их использования:

- более высокое качество контрастирования при непосредственном введении контрастного препарата в почечную артерию, чем при его системном назначении;
- значительное уменьшение дозы РКС и риска нефротоксичности;
- диагностические инвазивные процедуры сочетаются с лечебными (например, чрескожной внутрипросветной ангиопластикой) и используются для проверки их результатов.

Таким образом, применение инвазивных диагностических процедур может, несмотря на риск осложнений, в конечном счёте положительно повлиять на прогноз у части больных благодаря повышению точности диагностики и снижению риска нефротоксичности контрастирования.

Применение визуализирующих методов исследования, требующих инвазивных процедур, оправдано только в тех случаях, когда их результаты существенно могут повлиять на лечебную тактику (например, решить вопрос о целесообразности хирургического лечения стеноза почечной артерии) и улучшить прогноз, а менее инвазивные методы не позволяют этого сделать или недоступны.

7.3. БИОПСИЯ ПОЧКИ

Биопсия — прижизненное морфологическое исследование ткани.

ПОКАЗАНИЯ

Биопсию почки применяют для диагностики заболевания почек и определения тактики терапии. Диагностическую биопсию почки используют после того, как исчерпаны возможности других, менее инвазивных инструментальных методов, включая биопсию слизистой прямой кишки, носоглотки, кожи, лимфатического узла.

Она необходима для уточнения причин *массивной органической протеинурии, прежде всего — НС, почечной гематурии, гипертензии, тубулопатии* (см. табл. 7-7). Биопсия позволяет разграничить первичный (брайтов) нефрит и нефропатию в рамках системных и метаболических заболеваний, васкулитов, амилоидоза, установить тип амилоида, что важно в связи с дифференцированной терапией первичного и вторичного амилоидоза. При поражении почек (микрогематурия, нефротический, остронефритический синдром), присоединившимся в первые годы заболевания инсулиннезависимым СД, как правило, необходимо проведение биопсии почки. Прогноз гипертензии, сохраняющейся после тяжёлой нефропатии беременных, во многом зависит от морфологического варианта нефропатии: эндотелиоза, ФСГС, склероза междольковых артерий.

Биопсия почки показана при *ренальной ОПН* неясной этиологии (см. табл. 7-7). При этом она кардинально изменяет диагноз и терапевтическую тактику более чем у половины больных ренальной ОПН, обнаруживая требующий иммунодепрессивной терапии БПГН (14%), аллергический острый ТИН (11%), некротизирующие васкулиты (20%). Важное практическое значение имеет разграничение лекарственного острого ТИН, требующего терапии глюкокортикоидами, и медикаментозной преренальной ОПН, лекарственного острого канальцевого и кортикального некроза, внутриканальцевой блокады.

Биопсия почки во многом определяет общую стратегию почечной терапии. При ИБП и других реноваскулярных гипертензиях результаты биопсии почки позволяют выбрать тактику хирургического лечения — проведение ангиопластики почечной артерии или нефрэктомию. Нефробиопсия позволяет обнаружить относительные противопоказания к трансплантации почки, её проводят у больных с ХПН на ГД при подготовке к пересадке почки. Часто рецидивируют и рано повреждают трансплантат антительный ХГН, гемолитико-уремический синдром, ФСГС, мезангиокапиллярный ГН. При печёночно-почечной недостаточности пересадка печени эффективна, когда при биопсии почки подтверждают диагноз гепаторенального синдрома или острого канальцевого некроза (ОКН). В том случае, когда на фоне активного хронического гепатита с репликацией HBV (HCV) обнаруживают признаки диффузного фибропластического нефрита, необходима пересадка печени вместе с почкой.

Диагностическая биопсия почечного трансплантата (табл. 7-7) широко распространена, причины нарушения его функции многообразны. Криз острого почечного отторжения дифференцируют от острой лекарственной нефротоксичности, вызванной ингибиторами кальцинейрина, антибиотиками, НПВС, посттрансплантационным лимфопролиферативным синдромом, вирусным острым ТИН (цитомегаловирус), рецидивом ГН в трансплантате. В 30% случаев развивается субклинический вариант острого криза отторжения, диагностируемый преимущественно с помощью биопсии почки, при этом морфологический вариант криза (интерстициальный, сосудистый) во многом определяет прогноз и тактику лечения.

Биопсию почки с целью выбора терапии и контроля эффективности лечения следует проводить в первые 2 года заболевания ХГН с обязательным применением иммунолюминесцентного и электронно-микроскопического методов анализа. Установление морфологического варианта ХГН с оценкой активности почечного процесса и выраженности фибропластической трансформации позволяет выбрать оптимальный метод иммуносупрессивной терапии и прогнозировать его эффективность (см. главу «Гломерулонефриты»). Повторные биопсии, контролирующие эффективность терапии, проводятся у больных с активным ХГН (БПГН) и у реципиентов почечного трансплантата; выполняются от одного до 4–6 раз в год в зависимости от тяжести течения почечного процесса и особенностей проводимой терапии. При эффективном лечении криза отторжения положительные морфологические изменения в биоптате на несколько суток опережают развитие биохимической динамики.

Таблица 7-7. Диагностические показания к биопсии почки

Заболевание	Показания к биопсии почки
Нефропатии	Органическая протеинурия, нефротический синдром, клубочковая гематурия, почечная гипертензия неясного генеза, тубулопатия неясного генеза
Ренальная ОПН	Неясной этиологии, с системной манифестацией, симптомами ГН и васкулита, анурией более 3 нед
Заболевания почечного трансплантата	Острое прекращение и быстрое снижение функции, нарастание протеинурии и гипертензии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные противопоказания к биопсии почки и методы их диагностики отражены в табл. 7-8.

Относительные противопоказания:

- не поддающаяся контролю артериальная гипертензия;
- выраженная почечная недостаточность (креатинин крови более 0,44 ммоль/л);
- гипокоагуляция;
- тромбоцитопения;
- распространённый атеросклероз;
- выраженный нефрокальциноз;
- узелковый периартериит;
- миеломная нефропатия;
- патологическая подвижность почки;
- дни, предшествующие менструации у женщин.

Таблица 7-8. Абсолютные противопоказания к биопсии почки и методы их диагностики

Противопоказания	Методы диагностики
Единственная функционирующая почка	Хромоцистоскопия, динамическая сцинтиграфия, внутривенная урография
Гидронефроз, поликистоз	УЗИ, внутривенная урография, компьютерная томография
Опухоль почки, опухоль лоханки	УЗИ, внутривенная урография, компьютерная томография
Аневризма почечной артерии	УЗ-допплерография, почечная ангиография
Тромбоз почечных вен	УЗ-допплерография, почечная венография
Хроническая сердечная недостаточность	Эхокардиография (ЭхоКГ), измерение центрального венозного давления, скорости кровотока
Непереносимость новокаина	Аллергологический анамнез
Психическая неадекватность	Консультация психоневролога

ПОДГОТОВКА

Перед проведением биопсии необходимо:

- оценить состояние свёртывающей системы крови (время кровотечения, количество тромбоцитов крови, коагулограмму);
- определить группу крови и резус-фактор;
- определить суммарную и раздельную функциональную способность почек, их расположение, подвижность (внутривенная урография).

Проводят внутривенную урографию в положении больного лёжа и стоя.

При наличии противопоказаний к внутривенной урографии используют динамическую реносцинтиграфию, а также эхографию. УЗИ позволяет установить глубину расположения почек и диагностирует такие противо-

показания к нефробиопсии, как поликистозная болезнь, нефрокальциноз, рентгенонегативные почечные конкременты.

Перед биопсией следует скорректировать анемию (Ht более 35%) и АД. При выраженной артериальной гипертензии в момент биопсии и в течение 2–3 сут после неё используют управляемую гипотензию путём внутривенного капельного введения диазоксида, нитропруссида натрия или триметофана камсилата. У диализного больного биопсию почки следует производить не менее чем через 6 ч после очередного ГД; следующий сеанс ГД разрешено проводить не ранее чем через сутки после биопсии.

МЕТОДИКА

Биопсию почки проводят закрытым (чрескожной пункцией) или оперативным (открытая, полуоткрытая биопсия) методом.

С начала 80-х годов используют методику *закрытой биопсии почки под контролем секторального ультразвукового сканирования в реальном масштабе времени.* При биопсии почки у больных с избыточной массой тела более эффективен не ультразвуковой контроль, а компьютерная томография.

Если полной коррекции гипертензии, геморрагического синдрома и гипокоагуляции достичь невозможно, применяют *трансъюгулярную эндоскопическую биопсию почки* или открытую биопсию почки. Способ получения биоптата зависит от строения пункционной иглы. Наряду с традиционным мануальным способом всё шире применяют автоматические биопсийные иглы.

Ультразвуковой контроль состояния пунктированной почки проводят сразу после биопсии. Для профилактики осложнений больной в течение 3 ч после пункции лежит на пузыре со льдом, в последующие 2 сут — строгий постельный режим. Назначают гемостатические препараты (менадиона натрия бисульфит, кальция хлорид) и антибиотики (макролиды или полусинтетические пенициллины).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Частота серьёзных осложнений после биопсии почки составляет 3,6%, частота нефрэктомий — 0,06%, смертность достигает 0,1%.

- В 20–30% случаев отмечают микрогематурию, сохраняющуюся первые 2 сут после биопсии.
- Макрогематурию наблюдают в 5–7% случаев. Обычно она кратковременна, протекает бессимптомно. Длительная макрогематурия, как правило, обусловленная инфарктом почки, нередко сопровождается почечной коликой, тампонадой мочевого пузыря кровяными сгустками, что требует урологической помощи.
- Для массивного кровотечения под капсулу почки или в паранефральную клетчатку с образованием перирenальной гематомы характерны интенсивные постоянные боли в пояснице, снижение АД и уровня Hb крови. Возможно преходящее прекращение функции почки, сдавленной гематомой. Гематому диагностируют при УЗИ и КТ. Выбор метода лечения перирenальной гематомы (хирургический или консервативная гемостатическая терапия) проводят вместе с урологом.

- К редким, крайне тяжёлым осложнениям биопсии почки относят:
  - инфицирование гематомы с развитием гнойного постбиопсийного паранефрита;
  - разрыв почки;
  - травмы других органов (печень, селезёнка, поджелудочная железа);
  - повреждение крупных сосудов (аорта, нижняя полая вена).

Глава 8
Гематурия

В моче здорового человека обнаруживают не более 1–2 эритроцитов в поле зрения, или 10^4–10^5 этих клеток в порции мочи, собранной в течение 12 ч. Наличие 3–5 и более эритроцитов в поле зрения называют гематурией.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В норме гематурию наблюдают крайне редко. Относительно доброкачественным состоянием, сопровождающимся микрогематурией, считают болезнь тонких базальных мембран клубочка. Как правило, у таких пациентов удается выявить случаи этого заболевания у родственников; микрогематурия носит изолированный характер и почечная недостаточность не развивается.

Микрогематурия возникает после длительной ходьбы или бега, например у бегунов на длинные дистанции или солдат, совершающих длительные марши. Как правило, эритроциты исчезают после прекращения физической нагрузки. Механизм развития маршевой микрогематурии не установлен. Результаты длительного проспективного наблюдения за людьми с маршевой микрогематурией свидетельствуют о том, что её наличие не повышает вероятности развития хронических прогрессирующих заболеваний почек.

Макрогематурию никогда не обнаруживают у здоровых людей. Как правило, наличие макрогематурии указывает на тяжесть поражения почечной ткани и/или мочевых путей.

Непочечная гематурия чаще всего обусловлена нарушением целостности слизистой оболочки мочевыводящих путей вследствие воспалительного, опухолевого поражения, а также травм, нередко сопровождающихся изъязвлением. Одна из самых частых причин непочечной гематурии — камнеобразование или пассаж камня по мочеточникам, мочевому пузырю и мочеиспускательному каналу. Кровотечение из слизистой оболочки мочевых путей может быть вызвано передозировкой антикоагулянтов. Причины непочечной гематурии приведены в табл. 8-1.

Почечная гематурия связана с деструктивными процессами в ткани почек, нарушением венозного оттока, а также некротизирующим васкулитом. В основе клубочковой гематурии лежит, как правило, иммуновоспалительное повреждение базальной мембраны клубочка (БМК) или врождённые её аномалии (табл. 8-2). Кроме того, почечную гематурию наблюдают при токсических и воспалительных поражениях тубулоинтерстиция и канальцев, а также при усилении почечной внутрисосудистой коагуляции [синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), антифосфолипидном синдроме] (табл. 8-3).

Таблица 8-1. Причины непочечной гематурии

Причина	Источник гематурии
Камни	Мочеточники Мочевой пузырь
Опухоли	Мочевые пути Аденокарцинома предстательной железы Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Инфекции и паразитарные инвазии	Острый цистит, простатит, уретрит, вызванный бактериями или *Chlamydia trachomatis* Туберкулёз, шистосомоз мочевых путей
Лекарства	Циклофосфамид (геморрагический цистит) Гепарин натрия Варфарин
Травмы	Инородное тело мочевых путей Контузии мочевых путей Длительная ходьба/бег

Таблица 8-2. Причины клубочковой гематурии

Группа	Примеры заболеваний
Первичные поражения клубочков почек	IgA-нефропатия Острый постинфекционный гломерулонефрит Мезангиокапиллярный гломерулонефрит Быстропрогрессирующий гломерулонефрит Фибриллярный гломерулонефрит Нефропатия с минимальными изменениями ФСГС
Вторичные поражения (при системных заболеваниях)	Пурпура Шёнлейна–Геноха СКВ Синдром Гудпасчера Системные васкулиты (особенно ANCA-ассоциированные) Подострый инфекционный эндокардит Эссенциальная и HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) Гемолитико-уремический синдром
Наследственные/семейные	Синдром Альпорта Болезнь тонких базальных мембран почечных клубочков («доброкачественная» семейная гематурия) Болезнь Фабри Наследственный онихоартроз

Таблица 8-3. Причины неклубочковой гематурии

Группа	Примеры заболеваний
Опухоли	Почечно-клеточный рак Опухоль Вильмса (нефробластома) Множественная миелома Ангиомиолипома (туберозный склероз)
Сосудистые	Инфаркт почки Тромбоз почечных вен Артериовенозные мальформации Злокачественная артериальная гипертензия
Метаболические	Гиперкальциурия Гипероксалурия Гипеурикозурия Цистинурия
Некроз почечных сосочков	Приём анальгетиков Туберкулёз почки Обструктивная уропатия Серповидно-клеточная анемия Злоупотребление алкоголем
Лекарства	Острый лекарственный ТИН
Гидронефроз	Любого происхождения
Кистозные болезни почек	Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек Медуллярная кистозная болезнь/семейный ювенильный нефронофтиз Медуллярная губчатая почка
Травма	Контузия или размозжение почки Длительная ходьба/бег

При всех вариантах гематурии необходимо проводить поиск её причины. У пациентов с уже диагностированным хроническим заболеванием почек и/или мочевых путей гематурия, особенно макрогематурия, всегда указывает на увеличение активности или обострение болезни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Если в моче обнаруживают не более 100 эритроцитов в поле зрения, её цвет, как правило, остаётся неизменённым. В подобных случаях используют термин микрогематурия.

При большом количестве эритроцитов и продуктов их распада моча приобретает вид «мясных помоев», а при наличии свежей крови — алый цвет. При изменении цвета мочи используют термин макрогематурия.

Гематурию, диагностируемую при отсутствии других изменений мочевого осадка (лейкоцитурии, протеинурии), называют изолированной.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Гематурию, наряду с отёками и выраженной АГ, рассматривают в качестве обязательного компонента остронефритического синдрома. Он свойствен острому ГН, в том числе постстрептококковому, или свидетельствует об увеличении активности ХГН. Для остронефритического синдрома более характерна макрогематурия.

Остронефритический синдром при остром ГН иногда сочетается с признаками ОПН — ростом концентрации сывороточного креатинина и олиго- или анурией. Гиперволемия обусловливает тяжесть артериальной гипертензии. Нередко быстро развивается дилатация преимущественно левых отделов сердца с признаками застоя в малом круге кровообращения. Остронефритический синдром при остром ГН в большинстве случаев полностью обратим, иммуносупрессивная терапия, как правило, не обязательна.

Значительное увеличение экскреции белков с мочой не характерно для острого постстрептококкового ГН и, скорее, указывает на обострение ХГН. Исчезновение макрогематурии у больных с хроническим ГН свидетельствует о достижении ремиссии, хотя микрогематурия может сохраняться очень длительно. Наличие гематурии при ХГН всегда указывает на активность поражения почек.

Гематурию наблюдают при различных вариантах ХГН (IgA-нефропатии), в том числе в рамках системных заболеваний (пурпуре Шёнлейна–Геноха). Сочетание гематурии с глухотой и наличием заболеваний почек в анамнезе указывает на синдром Альпорта (наследственный нефрит с глухотой).

Частота гематурии при различных вариантах хронического гломерулонерита у взрослых и детей не одинакова. Микрогематурию наблюдают у 15–20% детей, страдающих нефропатией с минимальными изменениями; нефротический синдром у них, как правило, чувствителен к лечению кортикостероидами. У взрослых пациентов с нефропатией с минимальными изменениями микрогематурию наблюдают значительно реже.

Микрогематурия — характерный признак тубулоинтерстициальных нефропатий, в том числе обменной природы (гиперкальциурии, гиперурикозурии). Этот признак может длительное время существовать изолированно или сочетаться с умеренным снижением относительной плотности мочи.

Гематурия и быстро нарастающая почечная недостаточность, сопровождающиеся кровянистой диареей, характерны для гемолитико-уремического синдрома. Кроме того, у этих больных обнаруживают гемолитическую анемию, клинические признаки гипогидратации.

Причиной гематурии выступают также ИМП и нефролитиаз. У пожилых больных при изолированной микрогематурии, особенно в сочетании с лихорадкой или субфебрилитетом, необходимо исключить опухоли мочевых путей, в том числе рак почки.

Осмотр и физическое обследование

Связь гематурии с хроническим ГН подтверждают артериальная гипертензия, отёки. Наличие кожной сыпи (в первую очередь, пурпуры), артритов указывает на поражение почек в рамках системных заболеваний.

Доступную пальпации и увеличенную почку наблюдают при опухолевом её поражении.

Лабораторные исследования

Гематурию, гемоглобинурию и миоглобинурию различают с помощью специальных тестов. Наиболее часто используют пробу с сульфатом аммония: к 5 мл мочи добавляют 2,8 г сульфата аммония. Гемоглобин преципитирует и после фильтрации или центрифугирования оседает на фильтре; миоглобин сохраняется в растворённом виде, и моча остаётся окрашенной.

В качестве скрининговых используют тест-полоски, обнаруживающие пероксидазную активность гемоглобина: эритроциты гемолизируются на индикаторной бумаге, и гемоглобин, вызывая окисление органической перекиси, нанесённой на тест-полоску, изменяет её цвет. При наличии в моче большого количества перекисей или массивной бактериурии возможна ложноположительная реакция.

Наличие гематурии следует подтверждать микроскопией мочевого осадка.

Обнаруживают неизменённые и изменённые эритроциты, содержащиеся в моче. Неизменённые эритроциты представляют собой круглые безъядерные клетки жёлто-оранжевого цвета. Изменённые эритроциты имеют вид одно- или двуконтурных телец (теней эритроцитов), чаще практически бесцветных, или дисков с неровными краями.

Обнаружение в моче акантоцитов — эритроцитов с неровной поверхностью, напоминающей кленовый лист, считают одним из достоверных признаков гломерулярной гематурии.

Для определения микрогематурии также используют количественные методы. Один из наиболее часто применяемых — метод Нечипоренко, основанный на подсчёте числа форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, цилиндры) в 1 мл мочи; в норме содержание эритроцитов в 1 мл мочи не превышает 2000.

Лабораторные методы исследования позволяют подтвердить преимущественно почечное происхождение гематурии (табл. 8-4).

Таблица 8-4. Лабораторные методы исследования, используемые при дифференциальной диагностике гематурии

Общий анализ мочи	Биохимический анализ крови	Иммунологический анализ крови
Протеинурия Цилиндры Лейкоцитурия Бактериурия Кристаллы (ураты, оксалаты)	Гиперкреатининемия Гиперкалиемия Гиперкальциемия Гиперурикемия Увеличение активности щелочной фосфатазы	Гипокомплементемия Увеличение содержания IgA Криоглобулины Антинуклеарные АТ ANCA АТ к клубочковой базальной мембране АТ к кардиолипину Маркёры HBV-, HCV-инфекции

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для диагностики непочечных причин гематурии, напротив, используют инструментальные, в том числе визуализирующие методы исследования:

- ультразвуковое исследование брюшной полости и почек;
- ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы;
- компьютерную томографию брюшной полости и малого таза;
- МРТ;
- экскреторную урографию;
- цистоскопию.

Сочетание гематурии со значительной протеинурией и/или прогрессирующим ухудшением функции почек рассматривают в качестве показания к биопсии почки.

Почечную гематурию подразделяют на гломерулярную и негломерулярную. Для различения этих вариантов используют фазово-контрастную микроскопию (табл. 8-5).

Таблица 8-5. Дифференциальный диагноз почечной гематурии с использованием фазово-контрастной микроскопии

Гематурия	Результаты микроскопии
Гломерулярная	Более 80% эритроцитов резко различаются по величине и форме (дизморфизм), мембраны их частично разорваны, контуры неровные
Негломерулярная	Более 80% эритроцитов одинаковой формы и размера (изоморфизм), мало изменены
Смешанная	Отсутствие явного преобладания дизморфных или изоморфных эритроцитов

Дифференциальная диагностика

Перед применением специальных инструментальных методов исследования целесообразно проведение трёхстаканной пробы (табл. 8-6). При кровотечении из мочевого пузыря, мочеточников и почечной лоханки нередко образуются кровяные сгустки.

Таблица 8-6. Интерпретация трёхстаканной пробы

Вид гематурии	Изменения в анализе мочи	Причины
Инициальная гематурия	Кровь в первой порции	Воспаление, изъязвление, травма, опухоль начальной части уретры
Терминальная гематурия	Кровь в третьей порции	Воспаление, опухоль предстательной железы, пришеечной части мочевого пузыря
Тотальная гематурия	Кровь во всех порциях	Поражения мочевого пузыря (геморрагический цистит), мочеточников, почечных лоханок, паренхимы почек

Основной этап дифференциальной диагностики гематурии — установление её почечного или непочечного происхождения. Необходимо также разграничение на гломерулярную и негломерулярную гематурию.

Анализ течения заболевания и жалоб позволяет установить длительность гематурии, пароксизмальный или постоянный её характер. Кроме того, гематурия иногда сочетается с различными болевыми синдромами (например, болями в пояснице, животе) и нарушениями мочеиспускания (поллакиурией, полиурией). При расспросе необходимо обращать внимание на приём лекарственных препаратов, связь гематурии с физической нагрузкой, общей склонностью к кровотечениям, наличие заболеваний почек в семейном анамнезе. Сочетание гематурии с дизурией указывает на её внепочечное происхождение.

Следует учитывать общие факторы, в частности пол и возраст. Гематурия, впервые появившаяся у пожилых, чаще имеет негломерулярное происхождение; необходимо исключить заболевания мочевых путей (мочевого пузыря, предстательной железы), в том числе опухоли, а также рак почки. Кроме того, в настоящее время необходимо исключить туберкулёз почек. При малой информативности результатов большинства доступных методов исследования у больного с персистирующей (6–12 мес) гематурией следует обсуждать биопсию почек.

ПРОГНОЗ

Персистирующая гематурия при сочетании с «большой» протеинурией и выраженной артериальной гипертензией — маркёр неблагоприятного почечного прогноза.

Глава 9
Протеинурия и нефротический синдром

Протеинурия — экскреция белков с мочой, превышающая нормальные (30–50 мг/сут) значения, как правило, выступающая признаком поражения почек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

При наличии выраженной лейкоцитурии и особенно гематурии положительная качественная реакция на белок обусловлена распадом клеточных элементов при длительном стоянии мочи; в этой ситуации патологической считают протеинурию, превышающую 0,3 г/сут.

Осадочные белковые пробы дают ложноположительные результаты при наличии в моче йодсодержащих контрастных веществ, большого количества антибиотиков (пенициллинов или цефалоспоринов), метаболитов сульфаниламидов.

В ранних стадиях развития большинства нефропатий в мочу проникают преимущественно низкомолекулярные плазменные белки (альбумин, церулоплазмин, трансферрин и др.). Однако возможно обнаружение и высокомолекулярных протеинов (α_2-макроглобулина, γ-глобулина), более типичных для выраженного поражения почек с «большой» протеинурией.

К селективной относят протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой не более 65 000 кДа, главным образом альбумином. Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков: в составе белков мочи преобладают α_2-макроглобулин, β-липопротеиды, γ-глобулин. Кроме плазменных белков в моче определяют белки почечного происхождения — уропротеин Тамма–Хорсфолла, секретируемый эпителием извитых канальцев.

Клубочковая (гломерулярная) протеинурия обусловлена увеличением фильтрации плазменных белков через клубочковые капилляры. Это зависит от структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров, свойств белковых молекул, давления и скорости кровотока, определяющих СКФ. Клубочковая протеинурия — обязательный признак большинства заболеваний почек.

Стенку клубочковых капилляров составляют эндотелиальные клетки (с округлыми отверстиями между ними), трехслойная базальная мембрана — гидратированный гель, а также эпителиальные клетки (подоциты) со сплетением ножковых отростков. Благодаря сложному строению клубочковая капиллярная стенка может «просеивать» плазменные молекулы из

капилляров в пространство капсулы клубочка, причём эта функция «молекулярного сита» в значительной степени зависит от давления и скорости кровотока в капиллярах.

В патологических условиях размеры «пор» увеличиваются, отложения иммунных комплексов вызывают локальные изменения капиллярной стенки, повышают её проницаемость для макромолекул. Помимо размеров клубочковых «пор», важны и электростатические факторы. Клубочковая базальная мембрана заряжена отрицательно; отрицательный заряд несут на себе и ножковые отростки подоцитов. В нормальных условиях отрицательный заряд клубочкового фильтра отталкивает анионы — отрицательно заряженные молекулы (в том числе молекулы альбумина). Изменение заряда способствует фильтрации альбумина. Предполагают, что слияние ножковых отростков — морфологический эквивалент изменения заряда.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия обусловлена неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках. Протеинурия редко превышает 2 г/сут, экскретируемые белки представлены альбумином, а также фракциями с ещё более низкой молекулярной массой (лизоцим, β_2-микроглобулин, рибонуклеаза, свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов), отсутствующими у здоровых лиц и при клубочковой протеинурии в связи со 100% реабсорбцией эпителием извитых канальцев. Характерный признак канальцевой протеинурии — преобладание β_2-микроглобулина над альбумином, а также отсутствие высокомолекулярных белков. Канальцевую протеинурию наблюдают при поражении почечных канальцев и интерстиция: при ТИН, пиелонефрите, калийпенической почке, остром канальцевом некрозе, хроническом отторжении почечного трансплантата. Канальцевая протеинурия характерна также для многих врождённых и приобретённых тубулопатий, в частности синдрома Фанкони.

Протеинурия «переполнения» развивается при повышении концентрации низкомолекулярных белков (лёгких цепей иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина) в плазме крови. При этом данные белки фильтруются неизменёнными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при множественной миеломе (протеинурии Бенс–Джонса) и других плазмоклеточных дискразиях, а также миоглобинурии.

Выделяют так называемую функциональную протеинурию. Механизмы развития и клиническое значение большинства её вариантов не известны.

- Ортостатическая протеинурия возникает при длительном стоянии или ходьбе («proteinuria en marche») с быстрым исчезновением в горизонтальном положении. При этом величина экскреции белков с мочой не превышает 1 г/сут. Ортостатическая протеинурия является клубочковой и неселективной и, по данным длительных проспективных исследований, всегда доброкачественна. При изолированном её характере отсутствуют другие признаки поражения почек (изменения в мочевом осадке, повышение АД). Чаще наблюдается в юношеском возрасте (13–20 лет), у половины людей исчезает через 5–10 лет от момента возникновения. Характерно отсутствие белка в анализах мочи, взятых сразу после пребывания больного в горизонтальном положении (в том числе утром до подъёма с постели).

- Протеинурия напряжения, обнаруживаемая после интенсивных физических нагрузок не менее чем у 20% здоровых лиц, в том числе у спортсменов, по-видимому, также доброкачественна. По механизму возникновения её считают канальцевой, обусловленной перераспределением внутрипочечного кровотока и относительной ишемией проксимальных канальцев.
- При лихорадке с температурой тела 39–41 °С, особенно у детей и лиц пожилого и старческого возраста, обнаруживают так называемую лихорадочную протеинурию. Она является клубочковой, механизмы её развития не известны. Возникновение протеинурии у больного с лихорадкой иногда указывает на присоединение поражения почек; в пользу этого свидетельствуют одновременно возникающие изменения мочевого осадка (лейкоцитурия, гематурия), большие, особенно нефротические величины экскреции белков с мочой, а также артериальная гипертензия.

Протеинурия, превышающая 3 г/сут, — ключевой признак НС (см. ниже).

Протеинурия и прогрессирование хронических нефропатий

Значение протеинурии как маркёра прогрессирования поражений почек во многом обусловлено механизмами токсического действия отдельных компонентов белкового ультрафильтрата на эпителиоциты проксимальных канальцев и другие структуры почечного тубулоинтерстиция (табл. 9-1).

Таблица 9-1. Компоненты белкового ультрафильтрата, оказывающие нефротоксическое действие

Белок	Механизм действия
Альбумин	Увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1, RANTES*) Токсическое действие на эпителиоциты проксимальных канальцев (перегрузка и разрыв лизосом с высвобождением цитотоксических ферментов) Индукция синтеза молекул вазоконстрикции, усугубляющих гипоксию тубулоинтерстициальных структур Активация апоптоза эпителиоцитов проксимальных канальцев
Трансферрин	Индукция синтеза компонентов комплемента эпителиоцитами проксимальных канальцев Увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов Образование реактивных кислородных радикалов
Компоненты комплемента	Формирование цитотоксического МАК** (C5b–C9)

* RANTES (Regulated upon activation, normal T-lymphocyte expressed and secreted) — активируемая субстация, экспрессируемая и секретируемая нормальными Т-лимфоцитами.
** МАК — мембраноатакующий комплекс.

Контакт эпителиоцитов проксимальных канальцев с белками, прежде всего альбумином, а также трансферрином, свободными ионами железа и компонентами комплемента, активирующимися непосредственно в ка-

ческого действия ферментов, высвободившихся из лизосом, целостность которых нарушается в результате перегрузки альбумином.

Многие мезангиоциты и гладкомышечные клетки сосудов претерпевают аналогичные изменения, означающие приобретение основных свойств макрофага. В почечный тубулоинтерстиций активно мигрируют моноциты из крови, также превращающиеся в макрофаги. Белки плазмы индуцируют процессы тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, называемые протеинурическим ремоделированием тубулоинтерстиция (рис. 9-1).

Выраженность протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция — один из основных факторов, определяющих скорость прогрессирования почечной недостаточности при хронических нефропатиях. Зависимость увеличения концентрации сывороточного креатинина от величины протеинурии и распространённости тубулоинтерстициального фиброза неоднократно продемонстрирована для различных форм ХГН и амилоидоза почек.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По содержанию в плазме и моче определённых белков условно выделяют следующие типы протеинурии:

- селективную;
- неселективную.

По локализации:

- клубочковую;
- канальцевую.

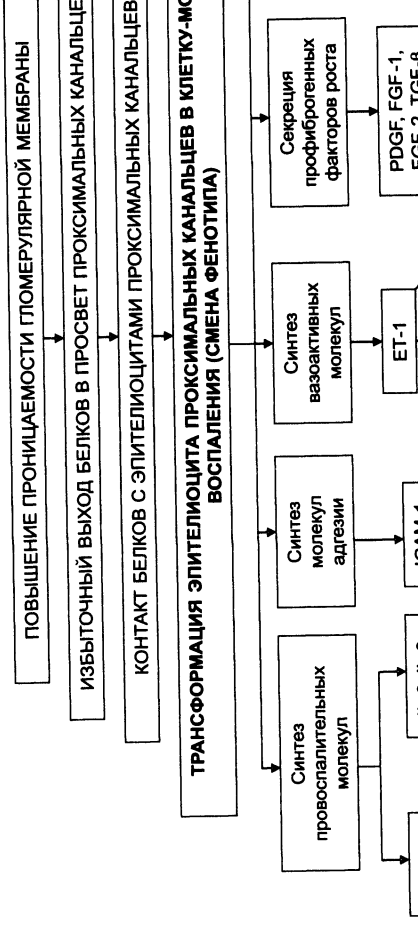
По этиологии:

- протеинурию «переполнения»;
- функциональную протеинурию:
  - ортостатическую;
  - идиопатическую;
  - протеинурию напряжения;
  - лихорадочную протеинурию.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Протеинурия, как правило, выступает признаком заболеваний почек. Высокую («большую») протеинурию также рассматривают как маркёр тяжести и активности поражения почек.



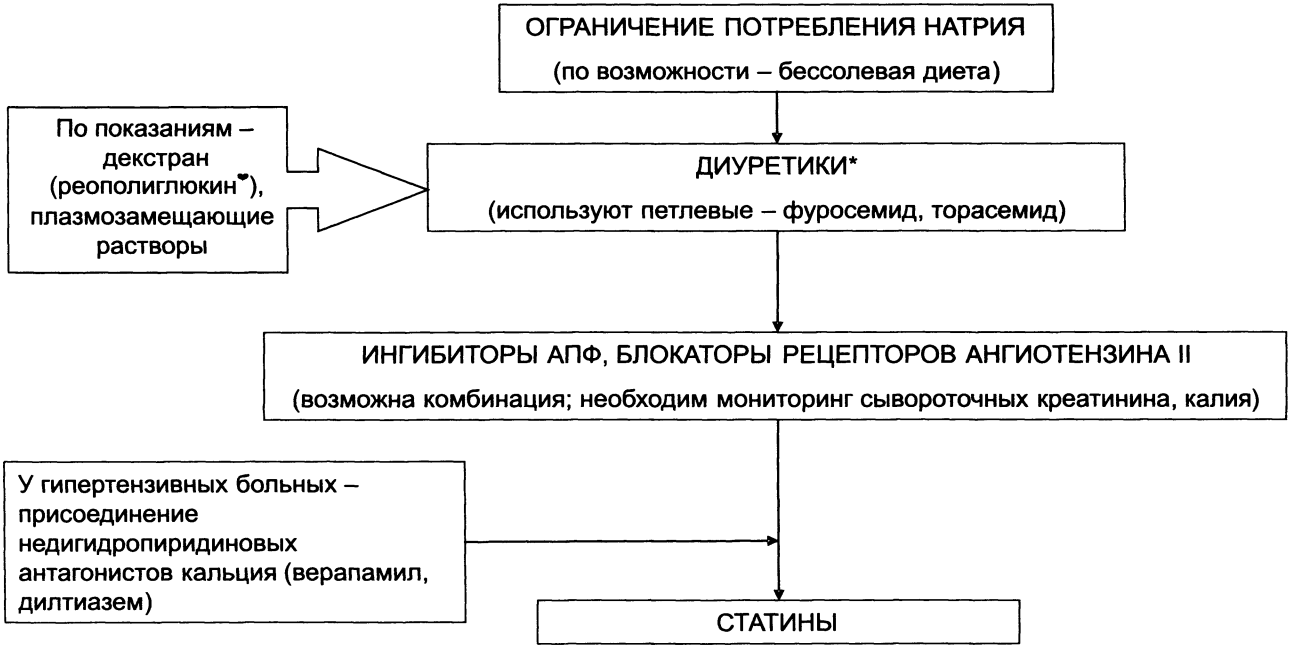


Рис. 9-2. Принципы лечения нефротического синдрома.
* Кроме гиповолемического варианта нефротического синдрома.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При количественном определении показателя экскреции белков с мочой в диапазоне величин, не превышающих 1 г/сут, пирогаллоловый метод имеет преимущества по чувствительности перед более распространённым сульфосалициловым.

Типы протеинурии дифференцируют с помощью определения отдельных белковых фракций в моче биохимическим и иммуногистохимическим методами.

Ортостатическую протеинурию подтверждают результатами специальной пробы: мочу собирают утром перед вставанием с постели, затем после пребывания в вертикальном положении (желательно после ходьбы с гиперлордозом) в течение 1–2 ч. Увеличение экскреции белков с мочой только во второй порции подтверждает ортостатическую протеинурию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Экскреция белков с мочой достигает значительных величин (более 3 г/сут) при хроническом и, реже, остром ГН, ГН при системных заболеваниях (СКВ, пурпура Шёнлейна–Геноха), поражении почек при подостром инфекционном эндокардите и парапротеинемиях (множественная миелома, смешанная криоглобулинемия), тромбозе почечных вен, а также при ДН.

Умеренную, в том числе «следовую» (менее 1 г/сут) протеинурию обнаруживают не только у больных хроническим ГН, брайтовым или в рамках системных заболеваний, но и при сосудистых нефропатиях, в том числе поражении почек при эссенциальной артериальной гипертензии, узелковом полиартериите и атеросклеротическом стенозе почечных артерий (ИБП).

Важны сопутствующие протеинурии изменения мочевого осадка и функции почек. При большинстве хронических нефропатий протеинурия, как правило, сочетается с эритроцитурией. Изолированный характер протеинурии, нередко нефротической, свойствен тромбозу почечных вен и, особенно, амилоидозу почек. Сохранение значительной экскреции белков с мочой при стойком или быстро нарастающем ухудшении функции почек характерно для амилоидоза почек, а также для ДН.

Наличие микроальбуминурии у больных СД 1-го и 2-го типов с эссенциальной артериальной гипертензией достоверно указывает на развитие поражения почек.

ЛЕЧЕНИЕ

Выраженность нефропротективного действия большинства препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, блокаторы кальциевых каналов) обусловлена именно их антипротеинурическим действием. Воздействие на протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция — один из наиболее эффективных способов, тормозящих прогрессирование ХПН (см. главу «Нефропротективная стратегия»). Принципы лечения НС представлены на рис. 9-2.

ПРОГНОЗ

Важна динамика экскреции белков с мочой при назначении патогенетической терапии. Относительно быстрое уменьшение протеинурии рассматривают как благоприятный прогностический признак.

Своевременная диагностика и воздействие на протеинурию позволяют в большинстве случаев предупредить или, по крайней мере, уменьшить темп прогрессирования большинства хронических нефропатий.

Микроальбуминурию рассматривают в качестве маркёра генерализованной дисфункции эндотелия, что свидетельствует о значительном ухудшении не только почечного прогноза, но и о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у лиц, не страдающих нарушениями углеводного обмена (см. «Клиническое исследование мочи»).

Глава 10
Почечная артериальная гипертензия

Согласно критериям диагностики АГ, принятым Всемирной организацией здравоохранения совместно с Международным обществом гипертензии (WHO-ISH), и Первому докладу экспертов научного общества по изучению АГ Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1), под АГ понимают состояние, при котором уровень систолического АД равен или превышает 140 мм рт.ст. и/или уровень диастолического АД равен или превышает 90 мм рт.ст. при 3 различных измерениях АД.

Согласно современной классификации артериальных гипертензий, под почечной АГ понимают АГ, патогенетически связанную с заболеванием почек. Это самая большая группа заболеваний из вторичных АГ, которая составляет около 5% от числа всех больных, страдающих АГ. Даже при нормальной функции почек почечную АГ наблюдают в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. При снижении почечной функции частота её развития увеличивается, достигая 85–90% в стадии ТПН. С нормальным АД остаются только те больные, которые страдают сольтеряющими заболеваниями почек.

Связь между почками и АГ привлекает внимание исследователей уже более 150 лет. Первыми в числе исследователей, внёсших существенный вклад в эту проблему, стоят имена R. Bright (1831) и F. Volhard (1914), которые указали на роль первичного поражения сосудов почек в развитии АГ и представили связь между почками и повышением АД в виде порочного круга, где почки были одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью. В середине XX столетия положение о первичной роли почек в развитии АГ было подтверждено и получило дальнейшее развитие в исследованиях отечественных (Е.М. Тареев, Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников и др.) и зарубежных учёных (H. Goldblatt, A.C. Guyton et al.). Открытие ренина, вырабатываемого почкой при её ишемии, и почечных простагландинов: вазодилататоров и натрийуретиков — легло в основу развития знаний о почечной эндокринной системе, способной регулировать АД. Задержка натрия почками, ведущая к увеличению объёма циркулирующей крови, определяла механизм повышения АД при остром нефрите и ХПН.

Большой вклад в исследование АГ внёс A.C. Guyton с соавт. (1970–1980). В серии экспериментов авторы доказали роль первично-почечной задержки натрия в генезе эссенциальной АГ и постулировали, что причиной любой АГ выступает неспособность почек при нормальных значениях АД обеспечивать натриевый гомеостаз, в том числе в выведении NaCl. Поддержание

гомеостаза натрия достигается «переключением» почки на режим работы в условиях более высоких значений АД, уровень которого затем закрепляется.

В дальнейшем в эксперименте и в клинике были получены прямые доказательства роли почек в развитии АГ. Они основывались на опыте трансплантации почек. И в эксперименте, и в клинике трансплантация почки от донора с АГ вызывала её развитие у реципиента, и, наоборот, при трансплантации «нормотензивных» почек ранее высокое АД становилось нормальным.

Значительной вехой в исследовании проблемы почек и АГ стали работы B. Brenner и соавт., появившиеся в середине 1980-х годов. Сохраняя в качестве основного механизма патогенеза АГ первичную задержку натрия почками, причину этого нарушения авторы связывают со снижением числа почечных клубочков и соответствующим уменьшением фильтрующей поверхности почечных капилляров. Это приводит к снижению почками экскреции натрия (гипотрофия почки при рождении, первичные заболевания почек, состояние после нефрэктомии, в том числе и у доноров почки). Одновременно авторы досконально разрабатывали механизм повреждающего действия АГ на почки как на орган-мишень. АГ поражает почки (первично-сморщенная почка как исход АГ либо АГ ускоряет темп развития почечной недостаточности) за счёт нарушений внутрипочечной гемодинамики — повышения давления внутри почечных капилляров (внутриклубочковая гипертензия) и развития гиперфильтрации. В настоящее время последние два фактора рассматриваются как ведущие в неиммунном гемодинамическом прогрессировании почечной недостаточности.

Таким образом, было подтверждено, что почки могут быть одновременно причиной АГ и органом-мишенью.

Основную группу заболеваний, которые приводят к развитию почечной АГ, составляют почечные паренхиматозные заболевания. Отдельно выделяют реноваскулярную АГ, возникающую в результате стеноза почечной артерии.

10.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К паренхиматозным заболеваниям почек относят острые и хронические гломерулонефриты, хронические пиелонефриты, обструктивные нефропатии, поликистоз почек, ДН, гидронефроз, врождённую гипоплазию почек, травмы почек, ренинсекретирующие опухоли, реноприв ные состояния, первичную задержку натрия (синдромы Лиддла, Гордона).

Частота выявления АГ при паренхиматозных заболеваниях почек зависит от нозологической формы почечной патологии и состояния функции почек. Практически в 100% случаев синдром АГ сопровождает ренинсекретирующую опухоль почек (рениному) и поражения магистральных почечных сосудов (реноваскулярная гипертензия).

При диффузных заболеваниях почек синдром АГ чаще всего выявляют при заболеваниях почечных клубочков и сосудов: гломерулонефритах пер-

вичных, при системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, системная склеродермия), васкулитах (узелковый периартериит), ДН. Частота АГ при этих заболеваниях и сохранной функции почек колеблется в пределах 30–85%. При хронических гломерулонефритах частота АГ в среднем составляет 50–60% и в значительной степени зависит от морфологического варианта поражения почек. Чаще всего (до 70–85%) АГ выявляют при мезангиокапиллярном варианте ГН и ФСГС, реже встречают при мембранозном, мезангиопролиферативном и IgA-ГН (от 40 до 50%). Реже всего АГ регистрируют при ГН с минимальными изменениями. Частота АГ при ДН составляет от 50 до 70%. Значительно реже (около 20%) АГ выявляют при заболеваниях почечных канальцев и интерстиция (амилоидоз почек, интерстициальный, лекарственный нефрит, тубулопатии). По мере снижения функции почек частота АГ резко возрастает, достигая 85–90% в стадии почечной недостаточности при всех заболеваниях почек.

На современном этапе выделяют несколько факторов патогенеза почечной АГ: задержку натрия и воды, дизрегуляцию прессорных и депрессорных гормонов, повышение образования свободных радикалов, ишемию почки, генные нарушения.

ЗАДЕРЖКА НАТРИЯ И ВОДЫ

Наиболее значимым фактором патогенеза АГ при диффузных заболеваниях почек считают задержку натрия, сопровождающуюся увеличением объёма внеклеточной жидкости и величины сердечного выброса. Это самый частый механизм развития почечной АГ. Гипертензию, зависимую от объёма, выявляют у 80–90% больных при остром ГН и ХПН (рис. 10-1).

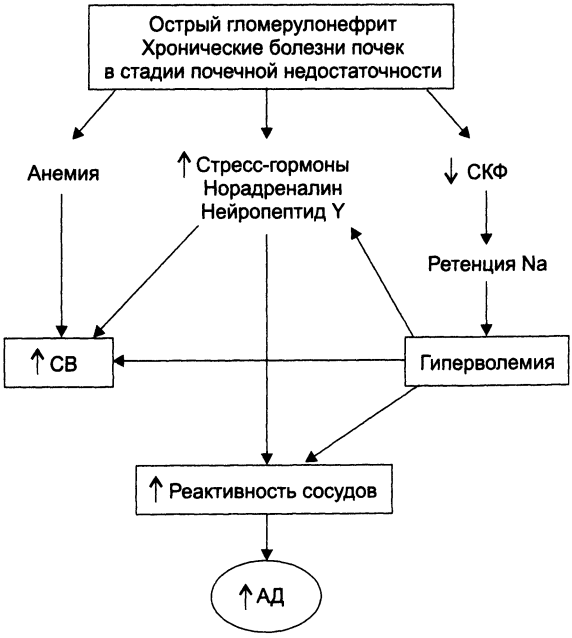


Рис. 10-1. Генез объёмзависимой артериальной гипертензии.

В результате задержки натрия происходят изменение содержания электролитов в стенке сосудов (накопление в ней ионов натрия и кальция), её отёк, что приводит к повышению чувствительности сосудов к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормонов (ангиотензина II, катехоламинов, вазопрессина, сосудосуживающих гормонов эндотелия). Перечисленные изменения выступают основой развития высокого периферического сопротивления (ОПС) и общего почечного сосудистого сопротивления.

Таким образом, задержка натрия и воды почками оказывает воздействие на оба фактора регуляции АД — величину сердечного выброса и ОПС.

Основные причины задержки натрия при заболеваниях почек — поражение почечных клубочков с последующим снижением массы действующих нефронов, воспаление в паренхиме почек, усиление его реабсорбции в проксимальных, дистальных канальцах и собирательной трубке, первичные тубулоинтерстициальные нарушения.

Представленные данные о роли натрия в механизме развития АГ и существование множества факторов, ведущих к задержке натрия, определяют необходимость при лечении почечной АГ ограничения поваренной соли в диете и, при необходимости, назначение диуретиков.

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРЕССОРНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ СИСТЕМ

Почечную АГ, независимую от объёма, выявляют у 5–10% больных. При этом варианте гипертензии ОЦК и сердечный выброс, как правило, сохраняются в пределах нормальных значений. Причина повышения АД — увеличение тонуса сосудов за счёт дизрегуляции прессорных и депрессорных гормональных систем, что приводит к росту ОПС (рис. 10-2).

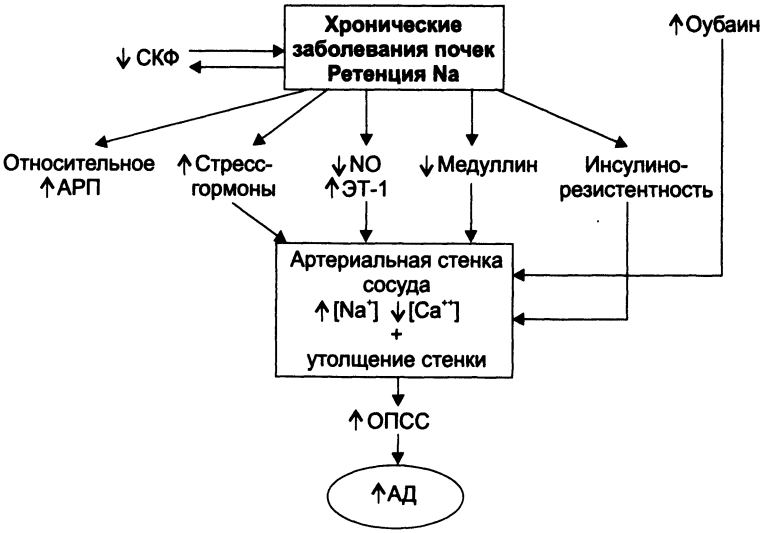


Рис. 10-2. Генез объёмнезависимой артериальной гипертензии.

Физиологическими регуляторами сосудистого тонуса выступают вазоактивные гормоны: вазоконстрикторные (ангиотензин II, катехоламины, эндотелины) и вазодилатирующие (кинины, простагландины, эндотелий-релаксирующий фактор, кальцитонин-генсвязанный пептид и др.). При заболеваниях почек выявляют нарушение физиологического баланса в системе вазоконстриктор—вазодилататор в пользу вазоконстрикторов.

При заболеваниях почек активация одного из сильнейших вазоконстрикторов — ангиотензина II — наступает при нарушении гемодинамики почек в результате развития острого иммунного воспаления либо склеротических процессов. Помимо усиленного образования системного ангиотензина II, в почках активируется местная РААС с продукцией сосудосуживающего гормона непосредственно в почечной ткани. Сочетанное воздействие активированного системного и почечного ангиотензина II провоцирует сужение как резистивных сосудов (артериолы среднего диаметра), которые в основном и определяют ОПС, так и внутрипочечных сосудов, что приводит к повышению ОПС.

В генезе почечной АГ в последние годы большое значение стали придавать повышению активности симпатической нервной системы. Склеротически изменённая почка выступает источником афферентных сигналов в гипоталамус, под действием которых активируется секреция норадреналина и ранее неизвестного, ещё более сильного, чем норадреналин, катехоламина — вазоактивного нейропептида Y. Нейропептид Y высвобождается вместе с норадреналином в периваскулярных нервных окончаниях. Период его действия более длительный, чем у норадреналина. Этот пептид способствует секреции других вазоактивных гормонов. При заболеваниях почек отмечают прямую зависимость активности секреции ангиотензина II и уровня катехоламинов, что значимо усиливает констрикторное воздействие гормонов. Повышенная активность симпатической нервной системы при заболеваниях почек сопровождается, как правило, вазоконстрикцией и повышением ОПС, а также формированием характерного гиперкинетического типа кровообращения.

Физиологическая система почечных сосудорасширяющих гормонов представлена почечными простагландинами, калликреин-кининовой системой. Их физиологические свойства: расширение сосудов и усиление экскреции натрия — противодействуют развитию АГ. При заболеваниях почек их синтез резко снижен. Могут иметь значение генетические повреждения системы почечных рецепторов калликреин-кининовой системы, что вносит свой вклад в развитие почечной АГ.

Важную роль в развитии АГ играет и снижение продукции мозговым веществом почек сосудорасширяющего липида медуллина, эффекты которого подробно разрабатываются в настоящее время.

Важную роль в генезе почечной АГ играют и гормоны эндотелия: активный вазодилататор NO и самые мощные из известных эндогенных вазоконстрикторов — эндотелины. В экспериментах показано, что блокада образования NO приводит к развитию АГ. Усиленный синтез NO из L-аргинина необходим для развития нормального натрийуретического ответа при нагрузке натрием. У сольчувствительных гипертензивных крыс блокада образования NO приводит к росту АД, а последовательное введение L-аргинина сопровождается нормализацией АД. При ХПН выявляют

резкое увеличение концентрации эндотелина-1 и угнетение высвобождения NO. При заболеваниях почек дисбаланс этой системы со снижением синтеза NO и увеличением концентрации в крови эндотелинов приводит к развитию АГ за счёт резкого возрастания ОПС, которое усиливается на фоне задержки натрия в организме.

В процессе прогрессирования почечной недостаточности частота и тяжесть АГ возрастают. Увеличивается роль задержки натрия и воды в патогенезе АГ, сохраняет своё значение и большинство других общих для всех АГ механизмов, включая повышенную выработку ренина сморщенными почками, истощение продукции ими депрессорных гормонов и дизрегуляцию гормонов эндотелия. При развитии уремии возникают ещё и дополнительные факторы, которые способствуют возникновению и поддержанию АГ.

ОБРАЗОВАНИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

В последние годы внимание исследователей, изучающих механизмы развития АГ при ХПН, привлекают к себе активация перекисного окисления липидов и роль метаболита белкового обмена асимметричного диметиларгинина. При ХПН резко увеличена активность свободных радикалов, значимо снижена антиоксидантная активность, что может потенцировать АГ, способствуя повышению ОПС за счёт различных механизмов. К ним относят инактивацию продукции NO, усиленное образование вазоконстрикторных метаболитов за счёт окисления арахидоновой кислоты внутри клубочковых мембран, прямое вазоконстрикторное действие свободных кислородных радикалов, усиление фиброза и атеросклероза в сосудах. Накопление асимметричного диметиларгинина при ХПН приводит к блокаде NO-синтетазы, что вызывает повышение ОПС сосудов и АД.

ИШЕМИЯ ПОЧЕК

В последние годы активно обсуждают в качестве концепции развития ХПН и АГ у пожилых больных, ранее не страдавших почечными заболеваниями, роль ишемического повреждения почек. У этой категории больных ХПН возникла на фоне генерализованного атеросклероза с поражением почечных артерий (см. главу «Ишемическая болезнь почек»).

ГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Проблема генных нарушений в генезе почечной АГ находится сейчас в стадии активного изучения. Выше уже указывалось на патогенетическую роль экспрессии гена ренина, генных нарушений в рецепции гормонов ККС. Появились сообщения о генных нарушениях фермента NO-синтетазы, рецепторов эндотелинов. Пристальное внимание исследователей привлечено к полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), как фактору развития и становления почечной АГ, определяющему её тяжесть, степень поражения органов-мишеней и темп прогрессирования почечной недостаточности.

Обобщая данные о патогенезе почечной АГ, следует подчеркнуть, что каждый из представленных механизмов может быть единственной причиной её развития, однако у большинства больных в патогенезе заболевания задействовано несколько факторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

В настоящее время классификацию АГ проводят по трём основным признакам: уровню АД, этиологическому фактору, степени поражения органов-мишеней.

УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В табл. 10-1 представлена классификация АГ по уровню АД у людей в возрасте 18 лет и старше.

Таблица 10-1. Классификация артериальной гипертензии по уровню артериального давления у людей в возрасте 18 лет и старше

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Повышенное нормальное	130–139	85–89
Артериальная гипертензия:		
I степень	140–159	90–99
II степень	160–179	100–109
III степень	≥180	≥110
изолированная систолическая	≥140	<90

В 2003 г. американскими кардиологами был предложен 7-й пересмотр классификации АГ по стадиям (New Hypertension Guidelines: JNC 7) (табл. 10-2).

Таблица 10-2. Классификация артериальной гипертензии по стадиям

Категории	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Нормальное	<120	<80
Повышенное нормальное	120–139	80–89
I стадия	140–159	90–99
II стадия	160 и выше	100 и выше

Для России официальной является классификация, представленная в таблице 10-1.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

По этиологии АГ разделяют на 2 группы: гипертензию с неизвестной этиологией — эссенциальная АГ, которую составляют подавляющее большинство больных с АГ (более 95%) и гипертензию с известной этиологией, или вторичную АГ.

Среди причинных факторов вторичных АГ выделяют болезни почек, аорты, эндокринной и нервной системы, а также беременность, осложнения при хирургических вмешательствах, лекарства.

ДИАГНОСТИКА

Симптоматика почечной АГ по клиническим проявлениям существенно не отличается от эссенциальной АГ и характеризуется большим разнообразием симптомов. При ГН выраженность АГ, как правило, зависит от морфологического и клинического варианта болезни и не зависит от состояния почечных функций, вместе с тем тяжёлую АГ, иногда трансформирующуюся в злокачественную, можно наблюдать при IgA-ГН и мембранопролиферативном ГН даже при незначительных гистологических изменениях в почках. Напротив, АГ при БПГН с полулуниями может быть выражена лишь умеренно, несмотря на значительные гистологические изменения в почках. Причина этих особенностей до сих пор не известна. Тяжёлое течение АГ часто наблюдают после перенесённого кортикального некроза, при гемолитико-уремическом синдроме, склеродермической почке и часто (но не всегда) при рефлюкс-нефропатии.

При диффузных заболеваниях почек нередко отмечают зависимость АГ от степени активности почечного процесса, оцененной на основании как клинических маркёров активности (гематурия, протеинурия), так и морфологических её признаков (клеточная инфильтрация клубочков и стромы, пролиферация мезангиальных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, васкулиты, фиксация иммуноглобулинов и др.).

При заболеваниях почек, как и при эссенциальной АГ, отмечают зависимость её частоты от нарушений метаболизма пуринов и/или липидов. У больных с гиперурикемией или гиперлипидемией АГ при ХГН выявляют достоверно чаще в сравнении с больными без метаболических нарушений. Гиперурикемию рассматривают как независимый фактор повышения АД при заболеваниях почек.

Оценку тяжести гипертонического синдрома и риск повреждения органов-мишеней при диффузных заболеваниях почек следует проводить на основании данных суточного мониторирования АД. Нарушения циркадного ритма АД: недостаточный уровень снижения ночного АД, «ночная» АГ, стойкая диастолическая АГ — могут развиваться в ранних стадиях заболеваний почек ещё в условиях определения нормальных значений АД при случайных его измерениях и при сохранной функции почек. Нарушение циркадного ритма АД при его нормальных значениях и тем более стабильное его повышение рано приводят к поражению органов-мишеней (сердце, головной мозг, сосуды и почки).

В условиях ТПН течение АГ осложняется свойственными уремии метаболическими и гормональными нарушениями, которые вносят свой вклад как в течение самой АГ, так и в поражение органов-мишеней.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Осложнения такие же, как при гипертонической болезни. Возможно ускоренное развитие атеросклероза, ИБС, возникновение нарушений ритма сердца. При развитии левожелудочковой недостаточности появляется одышка с приступами сердечной астмы, возможно развитие отёка лёгких. В дальнейшем развивается застой по большому кругу кровообращения. Гипертоническая энцефалопатия возникает вследствие ишемии и отёка головного мозга и проявляется теми же симптомами, что и при гипертони-

ческой болезни (слабость, сонливость, снижение памяти и концентрации, головная боль, снижение интеллекта, депрессия).

Гипертонические кризы (дополнительный острый подъём АД) могут быть связаны с обострением заболевания почек, а также с эмоциональной или физической нагрузкой, с чрезмерным употреблением соли и/или жидкости. Наиболее часто кризы возникают у больных, находящихся на лечении гемодиализом. Клинически они проявляются ухудшением мозговой, сердечной или, реже, глазной симптоматики, острой левожелудочковой недостаточностью.

Как осложнение почечной АГ рассматривают и ускоренный темп развития нефросклероза и ХПН. Популяционные исследования последних лет показали, что у больных с заболеваниями почек скорость снижения клубочковой фильтрации была тем выше, чем выше был уровень АД. Анализ причин этого явления показал, что «больная» почка, в сравнении со «здоровой», намного более чувствительна даже к незначительному повышению АД. При заболеваниях почек существует целый ряд факторов, которые активируются в условиях воздействия повышенного АД. Происходит нарушение ауторегуляции почечного кровотока с последующей передачей повышенного системного АД на клубочковые капилляры и с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации — важнейших факторов ускоренного развития нефросклероза.

В результате нарушения почечного кровоснабжения и дисфункции эндотелия при заболеваниях почек, протекающих с АГ, возникает дизрегуляция вазоактивных гормонов (ангиотензин II, эндотелин, простагландины, оксид азота и др.). Это усиливает нарушения почечного кровоснабжения, стимулирует продукцию цитокинов, факторов роста (ТФР-β, тромбоцитарный фактор роста и другие биологически активные вещества), активирует процессы интерстициального фиброза и гломерулярного склероза.

Зависимость темпа развития почечной недостаточности от величины АД у нефрологических больных была подтверждена многоцентровыми контролируемыми исследованиями, прежде всего исследованием MDRD. В этом исследовании у больных с различными заболеваниями почек и протеинурией, превышавшей 1 г/сут, скорость снижения клубочковой фильтрации составила около 9 мл/мин в год при среднем АД 107 мм рт.ст. (примерно 140/90 мм рт.ст.), в то время как при прочих равных условиях у больных со средним АД, не превышавшим 90 мм рт.ст. (примерно 120/80 мм рт.ст.), падение фильтрации составило около 3 мл/мин в год. Это означает, что ТПН, требующая лечения экстракорпоральными методами очищения крови, в первом случае развилась бы примерно через 7–10 лет, а во втором — через 20–30 лет. Представленные данные, затем подтверждённые другими исследованиями, показали, что уровень АД, значительно более низкий, чем 140/90 мм рт.ст., оптимален в отношении выживаемости больных с заболеваниями почек. Этот подход был положен в основу понятия «целевое давление» для больных с заболеваниями почек.

Действующие в настоящее время рекомендации международных экспертных групп сводятся к тому, что для предупреждения прогрессирования хронических заболеваний почек необходимо поддерживать АД на уровне ниже 130/80 мм рт.ст. У больных с ХПН и/или протеинурией, превышающей

1 г/сут, оптимальное АД не должно превышать 125/75 мм рт.ст. Достижение таких значений — довольно сложная задача в связи с большим количеством объективных и субъективных факторов. В то же время не рекомендуется снижать систолическое АД <110 мм рт.ст.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении почечной АГ ряд общих положений, на которых строится лечение эссенциальной АГ, сохраняют свою значимость:

- соблюдение диеты с ограничением соли и продуктов, повышающих холестерин;
- отмена ЛС, вызывающих развитие АГ;
- снижение избыточной массы тела;
- уменьшение употребления алкоголя;
- повышение физической активности;
- отказ от курения.

Особенное значение для нефрологических больных имеет строгое ограничение натрия. Суточное потребление поваренной соли при почечной АГ должно быть ограничено до 5 г/сут. С учётом высокого содержания натрия в готовых пищевых продуктах (хлеб, колбасы, консервы и так далее) это практически исключает дополнительное использование поваренной соли при приготовлении пищи. Некоторое расширение солевого режима допускают только при постоянном приёме тиазидных и петлевых диуретиков.

Много внимания в настоящее время уделяют тактике антигипертензивной терапии, предусматривающей в конечном счёте достижение «целевого давления». В этом плане обсуждают вопросы темпа снижения АД, тактики антигипертензивного лечения, проводимого на фоне патогенетической терапии основного почечного заболевания, выбора оптимального препарата, использования комбинаций антигипертензивных препаратов.

В настоящее время считают доказанным, что одномоментное максимальное снижение повышенного АД не должно превышать 25% от исходного уровня, с тем чтобы не нарушить функцию почек.

Особенность лечения АГ при хронических заболеваниях почек заключается в необходимости сочетания антигипертензивной терапии и патогенетического лечения основного заболевания. Средства патогенетической терапии заболеваний почек: глюкокортикоиды, циклоспорин, гепарин•, дипиридамол, эпоэтин альфа (например, эритропоэтин•), — сами по себе могут влиять на АД, что следует учитывать при их сочетанном назначении с антигипертензивными препаратами.

У больных с почечной АГ 1-й и 2-й стадии глюкокортикоиды могут её усилить, если при их назначении не развивается выраженный диуретический и натрийуретический эффект, что, как правило, наблюдают у больных с исходно выраженной задержкой натрия и гиперволемией. Повышение АД выступает противопоказанием для назначения высоких доз глюкокортикоидов, за исключением случаев БПГН.

Назначение НПВС одновременно с антигипертензивными средствами может нивелировать действие последних или значимо снижать их эффективность.

При наличии выраженной почечной недостаточности (СКФ менее 35 мл/мин) гепарин* в сочетании с антигипертензивными препаратами следует применять с большой осторожностью из-за риска развития гипотензии.

Выбор антигипертензивных препаратов и выделение из их числа наиболее предпочтительных для лечения почечной АГ базируется на нескольких принципах. Препарат должен обладать:

- высокой эффективностью (блокада ключевых механизмов развития АГ; нормализация сердечного выброса и ОПС; защитное действие на органы-мишени);
- безопасностью (отсутствие серьёзных побочных эффектов; длительность основного эффекта, отсутствие «синдрома отмены»);
- надёжностью (отсутствие привыкания, сохранение основных свойств в течение длительного периода);
- возможностью сочетания с другими антигипертензивными препаратами и потенциирования их действия.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время для лечения АГ используют следующие группы антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы АПФ;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- блокаторы медленных кальциевых каналов;
- β-адреноблокаторы;
- диуретики;
- α-адреноблокаторы.

Препараты центрального действия (метилдопа, клонидин) имеют вспомогательное значение, и в настоящее время их применяют редко.

Из числа перечисленных групп лекарственных препаратов к средствам первого выбора относят ЛС, способные блокировать образование и эффекты ангиотензина II (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II соответственно). Эти группы препаратов отвечают всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, и обладают одновременно нефропротективными свойствами.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

ЛС этой группы блокируют АПФ, который, с одной стороны, превращает неактивный ангиотензин I в мощный вазоконстриктор — ангиотензин II, а с другой, разрушает кинины — тканевые сосудорасширяющие гормоны. В результате фармакологическое торможение этого фермента блокирует системный и органный синтез ангиотензина II и способствует накоплению в циркуляции и тканях кининов. Клинически эти эффекты проявляются выраженным снижением АД, в основе которого лежит нормализация общего и локально-почечного периферического сопротивления; коррекцией внутриклубочковой гемодинамики, в основе которой лежит расширение выносящей почечной артериолы, основного места приложения локально-почечного ангиотензина II.

В последние годы доказана нефропротективная роль ингибиторов АПФ за счёт уменьшения продукции клеточных факторов, способствующих процессам склерозирования и фиброза.

В табл. 10-3 приведены наиболее распространённые ингибиторы АПФ с указанием их дозировок.

Таблица 10-3. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Доза и кратность приёма
Каптоприл	Капотен*	75–100 мг в 3 приёма
Эналаприл	Ренитек*	5–10–20 мг в 1–2 приёма
Рамиприл	Тритаце*	2,5–5 мг однократно
Периндоприл	Престариум*	4–8 мг однократно
Цилазаприл	Инхибейс*	5 мг однократно
Фозиноприл	Моноприл*	10–20 мг однократно
Квинаприл	Аккупро*	20–40 мг однократно
Трандолаприл	Гоптен*	2–4 мг однократно
Лизиноприл	Диротон*	10–40–80 мг однократно
Беназеприл	Лотензин*	10–20–40 мг однократно

В зависимости от времени выведения из организма выделяют ингибиторы АПФ первого поколения (каптоприл с периодом полувыведения менее 2 ч и продолжительностью гемодинамического эффекта 4–5 ч). Период полувыведения ингибиторов АПФ второго поколения составляет 11–14 ч; длительность гемодинамического эффекта — более 24 ч. Для поддержания оптимальной концентрации лекарственного средства в крови в течение суток необходим 4-кратный приём каптоприла и однократный (иногда двукратный) приём других ингибиторов АПФ.

Влияние всех ингибиторов АПФ на почки практически одинаково. При исходно сохранной почечной функции при длительном приёме (месяцы, годы) они увеличивают почечный кровоток, не изменяют или несколько снижают уровень креатинина сыворотки крови, увеличивая СКФ. У больных с начальной и умеренной почечной недостаточностью скорригированная на степень почечной недостаточности длительная терапия препаратами оказывает благоприятное влияние на почечные функции (снижается уровень креатинина сыворотки крови, возрастает СКФ, замедляется срок наступления ТПН).

При выраженной почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин) их применение требует осторожности и постоянного контроля. Повышение уровня креатинина сыворотки крови более 30% от первоначального уровня и развитие гиперкалиемии (более 5,5–6,0 ммоль/л) в ответ на лечение ингибиторами АПФ, которые не проходят в ответ на снижение дозы, требуют отмены лекарственного средства.

Ингибиторы АПФ обладают свойством корригировать внутрипочечную гемодинамику, снижая внутрипочечную гипертензию и гиперфильтрацию, уменьшать выраженность протеинурии.

Необходимым условием для проявления антигипертензивных и антипротеинурических свойств ингибиторов АПФ считают резкое ограничение натрия

в пищевом рационе. Повышенное употребление поваренной соли приводит к потере антигипертензивных и антипротеинурических свойств препаратов.

Выделяют несколько факторов риска стабильного снижения почечных функций на фоне приёма игибиторов АПФ: пожилой и старческий возраст пациентов (дозу ингибиторов АПФ необходимо снизить), выраженный системный атеросклероз, СД, выраженную сердечную недостаточность.

При назначении ингибиторов АПФ могут возникать осложнения и побочные эффекты. При заболеваниях почек опасными осложнениями при приёме препаратов считают рост уровня креатинина сыворотки крови, сопровождающийся падением СКФ, и гиперкалиемию. В основе динамического нарушения азотовыделительной функции почек при их назначении лежит расширение выносящих артериол почечных клубочков, ведущее к снижению внутриклубочкового давления и фильтрации. Как правило, нарушение внутрипочечной гемодинамики восстанавливается самостоятельно в течение первой недели применения препаратов. Увеличение уровня креатинина в течение 2–3 мес от начала лечения, который достигает 25–30% от исходного уровня, требует отмены препарата.

Часто при использовании ингибиторов АПФ возникают кашель и гипотония. Кашель может возникать как в самые ранние сроки лечения, так и спустя 20–24 мес от его начала. Механизм возникновения кашля связывают с активацией кининов и простагландинов. Основанием для отмены ЛС при появлении кашля служит значимое ухудшение качества жизни больного. После отмены препаратов кашель проходит в течение нескольких дней. Более тяжёлым осложнением выступает гипотония. Риск её возникновения более высок у больных с застойной сердечной недостаточностью, особенно в пожилом возрасте.

Относительно частыми осложнениями лечения ингибиторами АПФ считают головную боль, головокружение. Эти осложнения, как правило, не требуют отмены ЛС.

В нефрологической практике применение ингибиторов АПФ противопоказано при:

- наличии стеноза почечных артерий обеих почек;
- наличии стеноза почечной артерии единственной почки (в том числе трансплантированной);
- сочетании почечной патологии с выраженной сердечной недостаточностью;
- тяжёлой ХПН на фоне длительного лечения диуретиками;
- беременности, так как их применение во II и III триместрах может приводить к гипотензии плода, порокам его развития и гипотрофии.

Назначение ингибиторов АПФ при перечисленных заболеваниях почек может осложниться ростом креатинина крови, падением клубочковой фильтрации, вплоть до развития ОПН.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Воздействие ангиотензина II на клетки-мишени осуществляется путём взаимодействия гормона с рецепторами, важнейшими из которых выступают рецепторы к ангиотензину II 1-го и 2-го типа. Функции этих рецепторов прямо противоположны: при стимуляции рецепторов 1-го типа повышается АД и прогрессирует почечная недостаточность, в то время как

стимуляция рецепторов 2-го типа обладает прямо противоположным эффектом. Соответственно фармакологическая блокада AT1-рецепторов предопределяет снижение АД и ограничивает воздействие факторов, способствующих прогрессированию почечной недостаточности. Основные группы фармакологических препаратов, блокирующих рецепторы 1-го типа, представлены в табл. 10-4.

Таблица 10-4. Селективные блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, разрешённые к клиническому применению

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Доза и кратность приёма
Ирбесартан	Апровель*	75–300 мг однократно
Валсартан	Диован*	80–160 мг однократно
Лозартан	Козаар*	25–100 мг однократно
Кандесартан	Атаканд*	4–16 мг однократно
Эпросартан	Тевентен*	300–800 мг однократно
Телмисартан	Микардис*, прайтор*	20–80 мг однократно

Все клинические и нефропротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) аналогичны таковым у ингибиторов АПФ. Препараты эффективно снижают АД, корригируют внутриклубочковую гемодинамику, улучшают почечное кровоснабжение, уменьшают протеинурию и замедляют темп прогрессирования почечной недостаточности. Для достижения эффектов БРА также необходим низкосолевой баланс, что определило выпуск препарата гизаар*, содержащего лозартан, в дозе 50 мг в сочетании с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг.

В противоположность ингибиторам АПФ, при применении БРА в крови не накапливаются кинины, что исключает из побочных эффектов препарата развитие кашля. В то же время, повышение уровня креатинина и калия в сыворотке крови может развиваться вследствие тех же причин, что и при использовании ингибиторов АПФ, поэтому тактика врача при развитии этих осложнений не должна отличаться от тактики при применении ингибиторов АПФ. Группы риска снижения функций почек и противопоказания к назначению двух групп препаратов также не различаются.

БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Механизм антигипертензивного действия блокаторов медленных кальциевых каналов связан с расширением артериол и снижением повышенного ОПС вследствие торможения входа ионов Ca^{2+} в клетку и с блокадой вазоконстрикторного эффекта эндотелина.

По современной классификации выделяют три группы препаратов блокаторов медленных кальциевых каналов:

- фенилалкиламины (верапамил);
- дигидропиридины (нифедипин);
- бензотиазепины (дилтиазем).

Их называют препаратами-прототипами, или блокаторами медленных кальциевых каналов I поколения. По антигипертензивной активности все три группы препаратов-прототипов равноценны, т.е. эффект нифедипина в дозе 30–60 мг/сут сопоставим с эффектами верапамила в дозе 240–480 мг/сут и дилтиазема в дозе 240–360 мг/сут.

В 80-х годах XX века появились блокаторы медленных кальциевых каналов II поколения. Их основными преимуществами выступают длительность действия, хорошая переносимость и тканевая специфичность.

В табл. 10-5 представлены наиболее распространённые препараты этой группы.

Таблица 10-5. Торговые названия и дозы блокаторов кальциевых каналов

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Доза и кратность приёма
Нифедипин	Коринфар▾, кордафен▾, адалат▾	30–40 мг в 3–4 приёма
Нифедипин-ретард	Адалат-S▾*	20–40 мг однократно
Фелодипин	Плендил▾*	5–10 мг однократно
Амлодипин	Норваск▾*	5–10 мг однократно
Верапамил	Изоптин SR▾*	240–480 мг однократно
Дилтиазем	Алтиазем РР▾	180 мг дважды в день

* Препараты длительного действия.

По антигипертензивной активности блокаторы медленных кальциевых каналов представляют собой группу высокоэффективных препаратов. Преимуществами перед другими антигипертензивными средствами считают их выраженные антисклеротические (препараты не влияют на липопротеидный спектр сыворотки крови) и антиагрегационные свойства. Эти качества делают их препаратами выбора для лечения пожилых людей.

Блокаторы медленных кальциевых каналов благоприятно воздействуют на почечную функцию: они увеличивают почечный кровоток и вызывают натрийурез. Верапамил и дилтиазем снижают внутриклубочковую гипертензию, в то время как нифедипин либо не влияет на неё, либо способствует увеличению внутриклубочкового давления. В связи с этим для лечения почечной АГ из препаратов этой группы предпочтение отдают верапамилу, дилтиазему и их производным. Все блокаторы медленных кальциевых каналов обладают нефропротективным эффектом за счёт уменьшения гипертрофии почек, угнетения метаболизма и пролиферации мезангия, что замедляет темп прогрессирования почечной недостаточности.

Побочные явления связаны, как правило, с приёмом блокаторов медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда короткого действия. У этой группы препаратов период действия ограничен 4–6 ч, период полувыведения колеблется от 1,5 до 4–5 ч. В течение короткого времени концентрация нифедипина в сыворотке крови варьирует в широком диапазоне — от 65–100 до 5–10 нг/мл. Такой фармакокинетический профиль с

«пиковым» повышением концентрации препарата в крови влечёт за собой падение АД на короткое время и целый ряд нейрогуморальных реакций (выброс катехоламинов, активация РААС и других «стресс-гормонов»). Эти характеристики определяют наличие основных побочных реакций при приёме препаратов: тахикардию, аритмии, синдром «обкрадывания» с обострением стенокардии, покраснение лица и другие симптомы гиперкатехоламинемии, которые неблагоприятны для функции как сердца, так и почек. Безопасность применения препаратов в раннем периоде беременности ещё не установлена.

Препараты продлённого действия обеспечивают в течение длительного времени постоянную концентрацию препарата в крови, поэтому они лишены вышеперечисленных побочных реакций и могут быть рекомендованы для лечения нефрогенной АГ.

Верапамил может вызвать брадикардию, атриовентрикулярную блокаду и в редких случаях (при применении больших доз) — атриовентрикулярную диссоциацию. Также возможно развитие запора. Приём блокаторов медленных кальциевых каналов противопоказан при гипотензии. Верапамил нельзя назначать при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, синдроме слабости синусового узла, выраженной сердечной недостаточности.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Механизм их антигипертензивного действия связывают с уменьшением величины сердечного выброса, торможением секреции ренина почками, уменьшением ОПС и высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон, с уменьшением венозного притока к сердцу и объёма циркулирующей крови. В табл. 10-6 представлены наиболее распространённые препараты этой группы.

Таблица 10-6. Торговые названия и дозы β-адреноблокаторов

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Доза и кратность приёма
Пропранолол*	Анаприлин▾, индерал▾, обзидан▾	80–640 мг в 2–4 приёма
Надолол*	Коргард▾	80–320 мг в 2–4 приёма
Окспренолол®**	Тразикор®	120–400 мг в 2–4 приёма
Пиндолол*	Вискен▾	10–60 мг в 3–4 приёма
Атенолол	Тенормин▾, атенол▾, принорм▾	100–200 мг в 1–2 приёма
Метопролол	Беталок▾, эгилок▾	100–200 мг в 2–3 приёма
Бетаксолол	Локрен▾	5–20 мг в 1–2 приёма
Талинолол	Корданум▾	150–600 мг в 1–3 приёма
Карведилол**	Дилатренд▾	25–100 мг в 1–2 приёма
Бисопролол	Конкор▾	2,5–10 мг 1 раз в сутки

* Неселективные β-адреноблокаторы.
** Препараты, блокирующие α- и β-адренорецепторы.

Различают неселективные β-адреноблокаторы (блокирующие и β_1- и β_2-адренорецепторы) и кардиоселективные, блокирующие преимущественно β_1-адренорецепторы. Некоторые из β-адреноблокаторов (окспренолол®, пиндолол, ацебутолол®, талинолол) обладают симпатомиметической активностью, что даёт возможность использовать их при сердечной недостаточности, брадикардии, у больных бронхиальной астмой.

По длительности действия ризличают β-адреноблокаторы короткого (пропранолол, окспренолол®, метопролол, ацебуталол®), среднего (пиндолол) и длительного (атенолол, бетаксолол, бисопролол) действия.

Существенными преимуществами этой группы препаратов выступают их антиангинальная активность, возможность профилактики развития инфаркта миокарда, уменьшение или замедление развития гипертрофии миокарда.

Препараты этой группы не угнетают кровоснабжение почек и не вызывают снижения почечных функций. При длительном лечении СКФ диурез и экскреция натрия сохраняются в пределах исходных значений. При лечении высокими дозами препаратов блокируется РААС и возможно развитие гиперкалиемии.

Побочные эффекты при лечении β-адреноблокаторами:

- синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 в минуту);
- артериальная гипотензия;
- усиление левожелудочковой недостаточности;
- атриовентрикулярная блокада различной степени;
- обострение бронхиальной астмы или других хронических обструктивных заболеваний лёгких;
- развитие гипогликемии, особенно у больных с лабильным течением СД;
- обострение перемежающейся хромоты и синдрома Рейно;
- развитие гиперлипидемии;
- в редких случаях наблюдают нарушение половой функции.

Препараты противопоказаны при:

- острой сердечной недостаточности;
- выраженной синусовой брадикардии;
- синдроме слабости синусового узла;
- атриовентрикулярной блокаде II и III степени;
- бронхиальной астме и тяжёлых бронхообструктивных заболеваниях.

ДИУРЕТИКИ

Препараты этой группы предназначены для выведения натрия и воды из организма. Суть действия всех мочегонных препаратов сводится к блокаде реабсорции натрия и последовательному снижению реабсорбции воды при прохождении натрия через нефрон.

Антигипертензивное действие натрийуретиков основано на уменьшении объёма циркулирующей крови и сердечного выброса за счёт потери части обменно-способного натрия и уменьшения ОПС из-за изменения электролитного состава стенок артериол (выхода натрия) и уменьшения их чувствительности к прессорным вазоактивным гормонам. Кроме того, при проведении сочетанной терапии антигипертензивными препаратами диуретики могут блокировать натрийзадерживающий эффект основного антигипертензивного препарата, потенцировать антигипертензивный эффект

и одновременно позволяют несколько расширить солевой режим, сделав диету более приемлемой для больных.

Для лечения почечной АГ у больных с сохранной функцией почек наибольшее распространение получили мочегонные препараты, действующие в области дистальных канальцев: группа тиазидных диуретиков — гидрохлортиазид (гипотиазид®, адельфан-эзидрекс®) и тиазидоподобных диуретиков — индапамид (арифон®).

Для лечения АГ применяют небольшие дозы гидрохлортиазида (12,5–25 мг 1 раз в сутки). Выделяется препарат в неизменённом виде через почки. Он обладает свойством снижать СКФ, поэтому применение его противопоказано при почечной недостаточности (уровень сыворотки крови креатинина более 210 ммоль/л, СКФ менее 30 мл/мин).

Индапамид благодаря липофильным свойствам избирательно накапливается в стенке сосудов и имеет длительный период полувыведения (18 ч). Антигипертензивная доза препарата — 2,5 мг 1 раз в день. Механизм его антигипертензивного действия связывают со способностью стимулировать продукцию простациклина и тем самым вызывать сосудорасширяющий эффект, а также со свойством уменьшать содержание свободного внутриклеточного кальция, что обеспечивает меньшую чувствительность сосудистой стенки к действию прессорных аминов. Диуретический эффект препарата развивается при приёме больших терапевтических доз (до 40 мг индапамида в сутки).

Для лечения почечной АГ у больных с нарушенной функцией почек и при СД используют диуретики, действующие в области петли Генле, — петлевые диуретики. Из петлевых диуретиков в клинической практике наиболее распространены фуросемид (лазикс®), этакриновая кислота (урегит®), буметанид (буринекс®).

Фуросемид обладает мощным натрийуретическим эффектом. Параллельно с потерей натрия при применении фуросемида увеличивается выведение из организма калия, магния и кальция. Период действия препарата короткий (6 ч), диуретический эффект дозозависим. Препарат обладает способностью увеличивать СКФ, поэтому показан для лечения больных с почечной недостаточностью. Фуросемид назначают по 40–120 мг/сут внутрь, внутримышечно или внутривенно до 250 мг/сут.

Среди побочных эффектов всех диуретических препаратов наибольшее значение имеет гипокалиемия, более выраженная при приёме тиазидных диуретиков. Коррекция гипокалиемии особенно важна у больных с АГ, так как калий сам по себе способствует снижению АД. При снижении калия сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л следует добавлять калийсодержащие препараты. Среди других побочных явлений имеют значение гипергликемия (тиазидные диуретики, фуросемид), гиперурикемия (более выраженная при применении тиазидных диуретиков), развитие дисфункции ЖКТ, эректильная дисфункция.

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Из этой группы антигипертензивных препаратов наибольшее распространение получили празозин и в самое последнее время новый препарат — доксазозин (например, кардура®).

Празозин — селективный антагонист постсинаптических α_1-адренорецепторов. Антигипертензивный эффект препарата связан с прямым умень-

шением ОПС. Празозин расширяет венозное русло, уменьшает преднагрузку, что делает оправданным его применение в составе комбинированной терапии у больных с сердечной недостаточностью.

Антигипертензивное действие празозина при приёме внутрь наступает через 0,5–3 ч и сохраняется в течение 6–8 ч. Период полувыведения препарата составляет 3 ч, он выводится через ЖКТ, поэтому не требуется коррекции дозы при почечной недостаточности. Начальная лечебная доза празозина составляет 0,5–1 мг в сутки, в течение 1–2 нед дозу увеличивают до 3–20 мг в день (в 2–3 приёма). Поддерживающая доза препарата составляет 5–7,5 мг/сут. Празозин благоприятно влияет на функцию почек: увеличивает почечный кровоток, величину клубочковой фильтрации. Препарат обладает гиполипидемическими свойствами, мало влияет на электролитный состав. Вышеперечисленные свойства способствуют назначению препарата при ХПН. В качестве побочных эффектов отмечают постуральную гипотензию, головокружение, сонливость, сухость во рту, импотенцию.

Доксазозин (например, кардура®) структурно близок к празозину, но обладает длительным действием. Препарат значимо снижает ОПС, обладает выраженными антиатерогенными свойствами (снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛНП и ЛОНП, увеличивает уровень холестерина ЛВП). Отсутствует отрицательное влияние препарата на углеводный обмен. Указанные свойства делают доксазозин препаратом выбора для лечения АГ у больных СД. Доксазозин так же, как и празозин, благоприятно влияет на функции почек, что определяет его использование у больных с почечной АГ в стадии почечной недостаточности. При приёме препарата пик концентрации в крови наступает через 2–4 ч; период полувыведения находится в пределах 16–22 ч. Лечебные дозы препарата составляют 1–16 мг 1 раз в день. Среди побочных эффектов отмечают головокружение, тошноту, головную боль.

Указанные современные антигипертензивные препараты наиболее эффективны при лечении почечной АГ. Однако каждый из представленных препаратов при монотерапии обеспечивает нормализацию АД лишь у половины нефрологических больных. Эта ситуация объясняется в первую очередь особенностями патогенеза почечной АГ, который включает в себя целый ряд независимых факторов, что предопределяет возможность её коррекции только при использовании комбинации антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия. Возможно использование нескольких комбинаций ЛС: например, ингибитора АПФ, или антагониста АТ1-рецептора, или β-адреноблокатора с диуретиком; дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов в сочетании с β-адреноблокатором и так далее.

При почечной АГ с сохранной функцией почек можно использовать сочетание из 2 антигипертензивных препаратов, а при неэффективности коррекции АД терапия может быть усилена введением третьего препарата. При снижении почечной функции реального успеха достигают при применении комбинации из трёх, иногда и четырёх антигипертензивных препаратов. В эти комбинации необходимо обязательно включать диуретик с целью создания низкосолевого режима для оптимальной «работы» антигипертензивных препаратов.

В заключение следует отметить, что коррекция АГ при заболеваниях почек, ведущая за собой торможение прогрессирования почечной недостаточности и удлинение додиализного периода жизни больных, подтверждена данными «доказательной медицины».

10.2. РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Реноваскулярная артериальная гипертензия — форма почечной артериальной гипертензии, связанная с окклюзией почечной артерии или её ветвей. Излечение заболевания возможно при восстановлении кровообращения в почках. Частота реноваскулярной артериальной гипертензии составляет 1% от всех случаев артериальной гипертензии, 20% от всех случаев резистентной артериальной гипертензии, 30% от всех случаев быстро прогрессирующей или злокачественной артериальной гипертензии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основные причины, приводящие к сужению просвета почечных артерий и формированию синдрома реноваскулярной АГ, — атеросклероз магистральных артерий почек и фибромускулярная (фибромышечная) дисплазия. Среди редких причин реноваскулярной АГ — тромбоз почечных артерий или их ветвей (осложнение диагностических и лечебных вмешательств на сосудах, травмы живота, мерцания предсердий), неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), узелковый полиангиит, аневризма брюшной аорты, опухоль, парапельвикальная киста почки, туберкулёз почек, аномалии их строения и расположения, приводящие к перегибу или компрессии их магистральных артерий.

Стеноз почечной артерии атеросклеротического генеза встречают наиболее часто, приблизительно в $^2/_3$ всех случаев. Заболевание, как правило, развивается у лиц пожилого и старческого возраста (хотя может возникать и у более молодых людей), чаще у мужчин. Факторы риска — гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, наличие распространённого атеросклероза (особенно ветвей брюшной аорты — бедренных, мезентериальных артерий). Однако атеросклеротические изменения почечных артерий могут и не соответствовать выраженности атеросклероза других сосудов, а также степени повышения уровня липидов сыворотки крови. Обычно атеросклеротические бляшки локализуются в устье или в проксимальной трети почечных артерий, чащё левых, приблизительно в $^1/_2$–$^1/_3$ случаев поражение двустороннее. Прогрессирование атеросклероза с формированием двустороннего гемодинамически значимого стеноза, развитие холестериновой эмболии приводят к нарушению функции почек и их поражению в рамках ишемической болезни почек (подробно особенности атеросклеротического поражения почечных артерий и почек, принципы диагностики и лечения изложены в главе 20 «Ишемическая болезнь почек»).

Фибромускулярная дисплазия почечных артерий выступает причиной реноваскулярной артериальной гипертензии приблизительно у $^1/_3$ больных. Она представляет собой невоспалительное поражение сосудистой стенки, характеризующееся трансформацией гладкомышечных клеток медии в фибробласты с одновременным накоплением пучков эластических во-

локон на границе с адвентицией, приводящим к образованию стенозов, чередующихся с участками аневризматических расширений, в результате чего артерия приобретает вид чёток. Фибромускулярная дисплазия почечных артерий наблюдается преимущественно у лиц женского пола. Стеноз почечной артерии, обусловленный фибромускулярной дисплазией, — причина тяжёлой артериальной гипертензии в молодом или детском возрасте. Недавние ангиографические исследования доноров почки и здоровых лиц с использованием УЗДГ показали, что частота такого стеноза в общей популяции значительно выше, чем считалось ранее, — около 7%, но в большинстве случаев нет клинических проявлений и осложнений. Фибромускулярная дисплазия почечных артерий может сочетаться с поражением других артерий эластического типа (сонных, церебральных). Исследования прямых родственников лиц, страдающих фибромускулярной дисплазией почечных артерий, показывают наличие семейной предрасположенности к данному заболеванию. Среди возможных наследственных факторов обсуждают роль мутации гена α_1-антитрипсина, сопровождающейся дефицитом его продукции. Изменения возникают в средней или, чаще, дистальной части почечной артерии; могут вовлекаться сегментарные артерии. Патология развивается чаще справа, в четверти случаев процесс носит двусторонний характер.

Главным звеном патогенеза заболевания считают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на снижение кровоснабжения почки на стороне поражения. Впервые Гольдблат в 1934 г. доказал этот механизм в условиях эксперимента, а затем он был многократно подтверждён и клиническими исследованиями. В результате стеноза почечной артерии давление в ней дистальнее места сужения снижается, ухудшается перфузия почки, что стимулирует почечную секрецию ренина и образование ангиотензина II, который приводит к повышению системного АД. Торможения секреции ренина в ответ на повышение системного АД (механизм обратной связи) не наступает из-за сужения почечной артерии, что приводит к стойкому повышению уровня ренина в ишемизированной почке и сохранению высоких значений АД. При одностороннем стенозе в ответ на повышение системного АД непоражённая контралатеральная почка усиленно выводит натрий. В то же время в контралатеральной почке нарушается работа механизмов саморегуляции почечного кровотока, направленных на предотвращение её повреждения при системной АГ. На этой стадии препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, вызывают выраженное снижение АД. В поздней фазе реноваскулярной артериальной гипертензии, когда развивается выраженный склероз контралатеральной почки вследствие её гипертонического повреждения и она не может больше выделять избыток натрия и воды, механизм развития АГ становится уже не ренинзависимым, а натрий-объёмзависимым. Эффект от блокады ренин-ангиотензиновой системы будет незначительным. С течением времени ишемизированная почка склерозируется, её функция необратимо снижается. Контралатеральная почка также постепенно склерозируется и уменьшается в размерах вследствие гипертонического повреждения, что сопровождается развитием хронической почечной недостаточности. Однако скорость её прогрессирования значительно меньше при одностороннем, чем при двустороннем стенозе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При фибромускулярной дисплазии повышение АД выявляют в молодом или детском возрасте. Для атеросклеротического стеноза почечных артерий характерно развитие *de novo* или резкое усугубление предшествующей артериальной гипертензии в пожилом или старческом возрасте. Реноваскулярная артериальная гипертензия, как правило, имеет тяжёлое, злокачественное течение с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка и ретинопатией, нередко оказывается рефрактерной к многокомпонентной антигипертензивной терапии. У пожилых больных с двусторонним стенозом почечных артерий могут наблюдаться рецидивирующие эпизоды отёка лёгких вследствие декомпенсации работы сердца на фоне тяжёлой объёмзависимой артериальной гипертензии.

Изменения со стороны почек чаще выявляют при атеросклеротическом поражении. Обращает на себя внимание раннее и прогрессирующее снижение фильтрационной функции, при этом отклонения в анализах мочи выражены минимально: наблюдается умеренная или следовая протеинурия; как правило, отсутствуют изменения осадка (за исключением случаев холестериновой эмболии и тромбоза почечных сосудов). Резкое нарастание азотемии в ответ на назначение ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов позволяет с высокой вероятностью заподозрить атеросклеротический стеноз почечных артерий.

При фибромускулярной дисплазии снижение функции почек отсутствует или развивается на поздних стадиях заболевания. Наличие мочевого синдрома не характерно; может отмечаться микроальбуминурия или минимальная протеинурия.

ДИАГНОСТИКА

На основании данных анамнеза (возраст развития болезни, указание на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений), осмотра и физического исследования, а также рутинного нефрологического клинико-лабораторного обследования можно заподозрить реноваскулярный характер артериальной гипертензии.

При осмотре и физическом исследовании обращают первоочередное внимание на симптомы сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротический стеноз почечных артерий нередко сочетается с признаками нарушения проходимости сосудов нижних конечностей (синдромом перемежающейся хромоты, асимметрией пульса и др.). Диагностически ценный, хотя и не очень чувствительный симптом реноваскулярной гипертензии — выслушивание шума над брюшной аортой и в проекции почечных артерий (отмечается у половины больных).

Для уточнения и верификации диагноза необходимы специальные методы исследования.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании мочи отмечается умеренная или минимальная протеинурия, хотя на ранней стадии заболевания она отсутствует. Наиболее чувствительный маркёр поражения почек — микроальбуминурия.

Повышение уровня креатинина крови и снижение скорости клубочковой фильтрации в пробе Реберга характерны для двустороннего атеросклеротического стеноза почечных артерий. При фибромускулярной дисплазии почечных артерий нарушение функции почек встречается редко и соответствует поздней стадии заболевания.

Для уточнения факторов риска атеросклеротического стеноза почечной артерии исследуют липидный профиль и уровень глюкозы крови.

Для больных с реноваскулярной артериальной гипертензией характерны повышение **активности ренина плазмы** и развитие вторичного гиперальдостеронизма. Нередко отмечается гипокалиемия. Однако при двустороннем атеросклеротическом стенозе почечных артерий с нарушением функции почек эти изменения могут отсутствовать. Для повышения чувствительности и специфичности данного лабораторного теста используют пробу с каптоприлом. Её проводят на фоне обычного потребления натрия; за несколько дней отменяют диуретики и ингибиторы АПФ. Пробу проводят в положении больного сидя, после 30-минутного периода адаптации дважды забирают кровь: до приёма внутрь 50 мг каптоприла и через 1 ч после него. Пробу считают положительной, если активность ренина плазмы после приёма каптоприла выше 12 нг/мл/ч или её абсолютный прирост составляет не менее10 нг/мл/ч.

Наиболее точный метод — определение активности ренина плазмы крови, полученной при катетеризации почечной вены, и сравнение её с активностью ренина в системном кровотоке (в крови, полученной из нижней полой вены до места впадения почечных вен). Однако вследствие риска осложнений, связанных с инвазивным характером исследования, его считают оправданным только в наиболее тяжёлых и сложных случаях, когда обсуждают хирургическое лечение.

Основную роль в диагностике реноваскулярной артериальной гипертензии играют не лабораторные, а лучевые методы диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить асимметрию размеров почек, признаки рубцовых изменений у больных с атеросклерозом, кальциноз и атеросклеротическую деформацию сосудистой стенки. Однако диагностическая ценность обычного УЗИ невелика.

В качестве основных скрининговых методов используют **ультразвуковую допплерографию** (УЗДГ) почечных артерий и динамическую реносцинтиграфию.

УЗДГ — неинвазивное, безопасное исследование, которое можно проводить даже при тяжёлой почечной недостаточности. В режиме энергетической допплерографии метод, подобно ангиографии позволяет, визуализировать артериальное дерево почки — от почечной артерии до уровня дуговых, а при высоком разрешении аппарата — до междольковых артерий, выявить добавочные почечные сосуды, визуально оценить интенсивность почечного кровотока, обнаружить признаки локальной ишемии у больных с объёмными образованиями почек и деструктивными поражениями. Для количественной оценки линейной скорости кровотока в разных фазах сердечного цикла применяют спектральную допплерографию.

Высокочувствительный и специфичный признак стеноза почечной артерии >60% — локальное резкое увеличение скорости кровотока преимущественно в систолу. При этом у волн спектрограммы увеличивается ам-

плитуда, они становятся заострёнными. Систолическая линейная скорость кровотока в месте стеноза достигает уровня ≥180 см/с или на 2,5 стандартных отклонения больше нормы; ренально-аортальный индекс (соотношение систолической линейной скорости кровотока в почечной артерии и аорте) повышается ≥3,5. При сочетании этих симптомов чувствительность метода превышает 95%, специфичность — 90%. В то же время возможна гипердиагностика, поскольку высокая скорость кровотока отмечается не только при атеросклеротическом стенозе, но и при некоторых аномалиях строения почечных сосудов, в частности рассыпном типе строения почечной артерии, наличии добавочных артерий тонкого диаметра, берущих начало от аорты, в месте изгиба артерии.

Дистальнее места стеноза наблюдают обратную картину: внутрипочечный кровоток резко обеднён, визуализируются только сегментарные, иногда — междолевые артерии, скорость кровотока в них замедлена, систолодиастолическое соотношение уменьшено, увеличено время ускорения. На спектрограммах волны выглядят пологими и уплощёнными, что описывают как феномен *pulsus parvus et tardus*. Однако данные изменения значительно менее специфичны, чем повышение систолической линейной скорости кровотока в месте стеноза, и могут отмечаться при отёке почечной паренхимы у больных с остронефритическим синдромом, при гипертоническом нефроангиосклерозе, тромботической микроангиопатии, почечной недостаточности любой этиологии и других состояниях.

Для повышения чувствительности и специфичности метода применяют фармакологическую пробу с 25—50 мг каптоприла, которая позволяет выявить появление или усугубление *pulsus parvus et tardus* через 1 ч после введения препарата.

Отсутствие визуализации почечного кровотока в сочетании с уменьшением длинника почки до <9 см свидетельствует о полной окклюзии почечной артерии.

Недостатки УЗДГ — большие трудоёмкость и длительность исследования, необходимость высокой подготовки и большого опыта специалиста, невозможность исследования почечных артерий на всём их протяжении, низкая информативность у тучных пациентов и при значительных кишечных помехах. Новые модификации УЗДГ, значительно расширяющие её возможности, — использование внутриартериальных датчиков и газового контрастирования.

Динамическая сцинтиграфия позволяет визуализировать и количественно оценить поступление и накопление радиофармацевтического препарата (РФП) в почках, которое отражает состояние кровотока и активацию внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. При использовании РФП, экскретируемых только путём фильтрации (диэтилентриамин пентауксусной кислоты, меченной технецием-99m — ^{99m}Tc-ДТПА), можно раздельно оценить скорость клубочковой фильтрации в каждой почке. РФП, секретируемые канальцами, — меченные технецием-99m меркаптоацетилтриглицин (^{99}Tc^{m}-МАГ$_3$), димеркаптосукциниловая кислота (^{99m}Tc-ДМСК) — позволяют получить контрастное изображение, показывающее распределение кровотока в почках, и выявить его неоднородность: локальную ишемию при окклюзии сегментарной артерии, наличие коллатерального кровотока, например кровоснабжение верхнего полюса почки за сч't добавочной артерии.

Характерные признаки стеноза почечной артерии — резкое уменьшение поступления РФП в почку и замедление его накопления. Ренограмма (кривая, изображающая изменения радиологической активности в проекции почки) меняет свою форму: становится более уплощённой, при этом сосудистый и секреторный сегменты делаются более пологими; в результате время максимальной активности (T_{max}) значительно увеличивается.

При использовании РФП, экскретируемых только за счёт клубочковой фильтрации (^{99m}Tc-ДТПА) диагностическое значение имеет замедление фазы раннего накопления (с 2 до 4 мин). При умеренном нарушении функции почек (уровень креатинина в крови 1,8–3,0 мг/дл) при использовании ^{99m}Tc-ДТПА нужна большая осторожность; предпочтительнее применять РФП, секретируемые канальцами (^{99m}Tc-МАГ$_3$). Диагностическое значение имеет замедление секреторной фазы, которое отражает повышенную реабсорбцию натрия и воды вследствие уменьшения гидростатического давления в интерстиции под влиянием ангиотензина II, вызывающего стеноз выносящей артериолы. Для повышения чувствительности и специфичности метода используют фармакологическую пробу с каптоприлом: через 1 ч после первого исследования назначают 25–50 мг каптоприла, через 30 мин вновь вводят РФП и повторяют сцинтиграфию. При отсутствии стеноза изменений ренограмм после введения каптоприла не отмечают. При стенозе почечной артерии наблюдают резкое падение скорости клубочковой фильтрации и увеличение продолжительности фаз быстрого и медленного накопления РФП в почке. Важно подчеркнуть, что положительная проба с каптоприлом не является прямым указанием на наличие стеноза, а отражает активацию внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. Она может быть положительной при отсутствии значимого стеноза у больных с гиповолемией, при регулярном приёме мочегонных препаратов (последние должны быть исключены по крайней мере за 2 дня до пробы), при резком падении АД в ответ на введение каптоприла. При значительной ХПН (уровень креатинина в крови от 2,5 до 3,0 мг/дл) применение каптоприловой пробы нецелесообразно. Выраженная ХПН (уровень креатинина в крови более 3 мг/дл), при которой экскреция РФП резко замедляется, —противопоказание для радиоизотопного исследования.

Для **верификации** диагноза стеноза почечной артерии, точного определения его локализации, степени и решения вопроса о целесообразности хирургического лечения, определения его тактики используют рентгеновские методы исследования и магнитно-резонансную томографию в режиме ангиографии (МРТ-ангиография). Учитывая их сложность, высокую стоимость и риск осложнений, некоторые авторы считают оправданным применение этих методов только у тех больных, у которых отсутствуют противопоказания к хирургическому лечению.

«Золотым стандартом» диагностики стеноза почечной артерии остаётся **ангиография с внутриартериальным введением контраста** — стандартная либо цифровая субтракционная, обеспечивающая устранение помех и высокую контрастность изображения. Данный метод позволяет с наибольшим разрешением визуализировать артериальное дерево почки, выявить коллатеральный кровоток, изучить структурные особенности стенозированного участка артерии, а также измерить градиент давления крови до и после стеноза, то есть даёт возможность оценить степень стеноза не только

анатомически, но и функционально. Существенный недостаток ангиографии — риск осложнений, связанных с катетеризацией брюшной аорты и почечной артерии, в том числе перфорации сосуда, разрушения нестабильных атеросклеротических бляшек и холестериновой эмболии дистально расположенных сосудов почек. Внутривенная цифровая субтракционная ангиография почек, в отличие от внутриартериальной, наиболее безопасна с точки зрения инвазивности, но требует введения высоких доз контраста и характеризуется значительно меньшим разрешением.

Спиральная компьютерная томография (КТ) сосудов почек с внутривенным или внутриартериальным введением контраста даёт возможность получить трёхмерное изображение артериальной системы почек с хорошим разрешением. Мультиспиральные томографы позволяют не только изучить структуру артериального дерева и анатомические особенности места стеноза, но и оценить характер и интенсивность кровотока. Требуется введение большой дозы рентгеноконтрастного вещества, что ограничивает применение метода при выраженной ХПН. С целью снижения риска ОПН в качестве контраста можно использовать диоксид углерода. По сравнению с обычной ангиографией, КТ-ангиография чаще даёт ложноположительные результаты.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) можно применять у больных с выраженным нарушением функции почек, поскольку гадолиниевый контраст, используемый при этом методе исследования, наименее токсичен. МРТ обладает меньшей разрешающей способностью, чем рентгеноконтрастная спиральная компьютерная томография и, также как и она, даёт больше ложноположительных результатов по сравнению с обычной ангиографией. При помощи современных магнитно-резонансных томографов с подвижным столом возможно одномоментное комплексное исследование всех магистральных сосудов организма для уточнения распространённости поражения.

В качестве дополнительных инструментальных методов обследование больного должно включать эхокардиографию, осмотр сосудов глазного дна для оценки степени поражения органов-мишеней; оно может быть дополнено УЗДГ или ангиографией других сосудистых бассейнов (артерий нижних конечностей, шеи и т.д.).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Реноваскулярную артериальную гипертензию необходимо дифференцировать от других видов вторичной почечной артериальной гипертензии (в рамках паренхиматозных заболеваний почек, ХПН) и эссенциальной артериальной гипертензии (табл. 10-7). Дифференциальная диагностика фибромускулярной дисплазии и атеросклеротического стеноза почечных артерий, как правило, не представляет сложности. Однако необходимо учитывать, что возможно развитие вторичного раннего атеросклеротического стеноза на фоне предшествующей скрытой фибромускулярной дисплазии. Диагностика и дифференциальная диагностика редких причин реноваскулярной артериальной гипертензии (васкулитов, деструктивных поражений почек, объёмных образований, вызывающих компрессию почечных сосудов) также строится, в первую очередь, на данных лучевых методов исследования.

У больных с впервые выявленной, предположительно, почечной артериальной гипертензией необходимо также исключать антифосфолипидный синдром (АФС) (см. соответствующую главу), который может вызывать

повышение АД за счёт ишемического поражения почек на уровне микроциркуляторного русла, и приводить к развитию стеноза либо тромбоза почечной артерии. В пользу АФС свидетельствуют наличие в анамнезе рецидивирующих артериальных или венозных тромбозов, привычного невынашивания беременности, обнаружение повышенного титра антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта.

ЛЕЧЕНИЕ

Больные с реноваскулярной гипертензией нуждаются в активном лечении, которое направлено на нормализацию АД, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и предотвращение почечной недостаточности. При атеросклеротическом стенозе почечных артерий, ведущем к развитию ишемической болезни почек (см. соответствующую главу), задача нефропротекции выходит на первое место.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При реноваскулярной, также как и при эссенциальной артериальной гипертензии, большое значение имеют диета, обеспечивающая ограничение потребления поваренной соли до уровня <3 г/сут, а также коррекция нарушений липидного, пуринового и углеводного обмена, борьба с курением и другие немедикаментозные меры, снижающие риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди антигипертензивных препаратов в лечении больных с реноваскулярной артериальной гипертензией ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, действующие на основное звено её патогенеза, занимают особое место. При фибромускулярной дисплазии, особенно на ранних стадиях артериальной гипертензии, они оказывают отчётливое лечебное воздействие более чем в 80% случаев. На поздних стадиях их эффективность ниже. При умеренном одностороннем атеросклеротическом стенозе почечной артерии их применение также оправдано в связи с антиатерогенными и кардиопротективными свойствами.

В то же время при гемодинамически значимом двустороннем стенозе почечных артерий препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, могут вызвать резкую дестабилизацию почечной гемодинамики (ослабление и замедление кровотока, падение давления в капиллярах клубочка) с развитием острой почечной недостаточности и поэтому *абсолютно противопоказаны.* Особая осторожность требуется у больных с атеросклеротическим стенозом, для которого характерны быстрое нарастание степени сужения и дальнейшее присоединение стеноза артерии контралатеральной почки.

Обязательное условие безопасности терапии ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов — контроль уровня креатинина и калия крови до и на фоне лечения (не реже 1 раза в 6–12 мес, во время подбора терапии — не реже 1 раза в месяц).

Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда также обладают выраженным антигипертензивным действием, не усугубляют метаболических нарушений и могут затормаживать процесс образования и роста бляшек. Они не имеют ограничений при лечении больных с реноваскулярной артериальной гипертензией и могут использоваться в качестве препаратов первого ряда.

В большинстве случаев монотерапия оказывается малоэффективной и требуется дополнительное назначение антигипертезивных препаратов других классов: β-адреноблокаторов, мочегонных, α-адреноблокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов. При тяжелой реноваскулярной артериальной гипертензии может потребоваться лечение 4–5 препаратами разных классов в максимальных или субмаксимальных терапевтических дозах.

При атеросклеротическом стенозе почечных артерий показано назначение антигиперлипидемических препаратов — статинов в виде монотерапии или в сочетании с эзетимибом (см главу «Ишемическая болезнь почек»).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показано при недостаточной эффективности консервативных методов. Доводы в пользу хирургических методов лечения — высокий риск побочных эффектов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий и большие материальные затраты, связанные с многокомпонентной антигипертензивной терапией. Технический успех хирургического вмешательства (восстановление проходимости сосуда или формирование адекватного коллатерального кровотока) не всегда означает достижение положительных клинических результатов.

Основные методы хирургического лечения стеноза почечной артерии — чрескожная баллонная ангиопластика и открытая операция.

Чрескожная баллонная ангиопластика — «расправление» стенозированного участка сосуда с помощью катетера, снабжённого специальным баллончиком. Для доступа используют крупные периферические артерии, обычно бедренные. Несомненное достоинство данного метода по сравнению с открытой операцией — меньший объём вмешательства и отсутствие необходимости в наркозе. В то же время нельзя не учитывать возможность развития опасных осложнений (разрыв сосуда, массивное кровотечение, разрушение нестабильной бляшки с развитием холестериновой эмболии дистально расположенных сосудов), хотя их риск, по данным крупных ангиохирургических центров, невелик.

Локализация стеноза в области устья почечной артерии и полная окклюзия её просвета — противопоказания для чрескожной ангиопластики. Основная проблема при использовании данного метода заключается в высоком риске рестеноза (30–40% в течение первого года после вмешательства), особенно у больных с атеросклерозом. Внедрение **стентирования** позволило более чем в 2 раза снизить риск рестеноза, практически достигнув показателей, характерных для открытой операции.

Открытая ангиопластика — удаление атеросклеротической бляшки вместе с поражённым участком интимы артерии или всего стенозированного участка артерии с последующей его реконструкцией с использованием собственных сосудов пациента (крупных вен и др.) или протезов из биосовместимых материалов. Реже применяют шунтирование. Преимущество открытой операции — возможность наиболее полной реконструкции сосуда, устранения турбулентности кровотока, удаления атероматозных масс и поражённой интимы, которые поддерживают воспаление и способствуют развитию рестеноза. Открытая операция позволяет проводить комплексное лечение с протезированием нескольких крупных ветвей брюшной аорты (чревного ствола, мезентериальных, подвздошных артерий) при распространённом атероск-

лерозе. В то же время недостатком открытой операции является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов, связанных с наркозом, кровопотерей, гиповолемией и другими факторами.

Выбор метода хирургического лечения зависит от природы стеноза, его особенностей и общего состояния пациента.

У молодых больных с фибромускулярной дисплазией почечных артерий ангиопластика позволяет радикально воздействовать на причину артериальной гипертензии и добиться полной нормализации АД и отмены антигипертензивных препаратов за ненадобностью. Полный или частичный (уменьшение АД и объёма необходимой антигипертензивной терапии) эффект отмечают у 80–95% больных. Метод выбора — чрескожная баллонная ангиопластика со стентированием. Эффект лечения, как правило, стойкий.

У пожилых пациентов с атеросклеротическим стенозом почечной артерии эффективность хирургического лечения в отношении артериальной гипертензии значительно ниже — 10–15%, а риск осложнений выше, чем у молодых больных с фибромускулярной дисплазией. Наименее благоприятные результаты отмечают у больных с длительно существующей артериальной гипертензией, сахарным диабетом, распространённым атеросклерозом, в том числе церебральных сосудов.

При развитии ишемической болезни почек (см. соответствующую главу) хирургическое лечение проводят в первую очередь не с целью коррекции артериальной гипертензии, для сохранения функции почек. Стабилизации или улучшения функции удаётся добиться у более чем у $^3/_4$ больных. Однако при малых размерах почек, длительном, стойком снижении фильтрационной функции, длительном анамнезе артериальной гипертензии хирургическое лечение неэффективно и не позволяет предотвратить прогрессирование ХПН. Высокие индексы сопротивления по данным УЗДГ сосудов контралатеральной почки — неблагоприятный прогностический признак как в отношении снижения давления в ответ на хирургическое лечение, так и с точки зрения функции почек.

В большинстве случаев в качестве метода выбора при атеросклеротическом стенозе рекомендуют чрескожную баллонную ангиопластику со стентированием; при стенозе в области устья, полной окклюзии или неэффективности проводившегося ранее чрескожного вмешательства — открытую ангиопластику.

Нефрэктомию в настоящее время проводят исключительно редко для лечения тяжёлой резистентной реноваскулярной артериальной гипертензии — в случае если функция почки полностью нарушена, по данным радиоизотопного исследования, и активность ренина плазмы крови, полученной при катетеризации её вены, существенно выше, чем в системном кровотоке.

ПРОГНОЗ

Прогноз у больных с реноваскулярной артериальной гипертензией неблагоприятный при её естественном течении вследствие очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Современная медикаментозная терапия и хирургическое лечение позволяют радикально повлиять на ход болезни, однако успех зависит от ранней диагностики и своевременности медицинских вмешательств.

Таблица 10-7. Сравнительная характеристика различных вариантов вторичной почечной и эсс гипертензии

	Фибромускулярная дисплазия почечных артерий	Атеросклеротический стеноз почечных артерий	Эссенциальная артериальная гипертензия	А
Возраст выявления	Моложе 30 лет	60 лет и старше	40–50 лет	В в п п
Генетическая предрасположенность	Установлена, но можно проследить не у всех больных	Доказанный фактор риска	Доказанный фактор риска	С м р
Избыточная масса тела, ожирение	Не играет роли	Не играет роли	Доказанный фактор риска	Р
Гиперлипидемия	Не играет роли	Доказанный фактор риска	Доказанный фактор риска	Р
Курение	Доказанный фактор риска	Доказанный фактор риска	Доказанный фактор риска	Р
Характер артериальной гипертензии	Тяжёлая стойкая, нередко осложняющаяся кризами и резистентная к терапии	Тяжёлая стойкая, нередко осложняющаяся кризами и резистентная к терапии. При развитии выраженной сердечной недостаточности возможна нормотония	На ранних стадиях — умеренная и транзиторная, затем — выраженная и стойкая	В е ж Х к
Риск сердечно-сосудистых осложнений	Очень высокий	Очень высокий	Зависит от степени повышения АД, наличия факторов риска поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний	
Гиперренинемия	Характерна	Не обязательный признак	Не характерна	
Изменения почечных сосудов	Односторонний или двусторонний сте-	На ранних стадиях — односторонний, в последу-	Гипертонический нефроангиосклероз	

Вид почечных артерий по данным лучевых методов диагностики	Чередование участков стеноза и аневризматических расширений, напоминающее чётки	Единичное или комбинированные сужения почечных и сегментарных артерий, чаще в области устьев. При окклюзии изображение артерии приобретает «обрубленный» вид. При медленно прогрессирующем выраженном стенозе видны сформировавшиеся *de novo* коллатеральные артерии. При выраженном атеросклерозе возможны нечёткость и неровность контуров, очаговое уплотнение стенок почечных артерий и брюшной аорты	Не изменены. Возможно появление вторичных атеросклеротических изменений при длительном повышении АД
Фильтрационная функция почек	Снижается редко и на поздней стадии заболевания	Одно из ранних клинических проявлений, характеризуется прогрессирующим течением. Нередки случаи ОПН	Снижается на поздней стадии заболевания

Изменения в общем анализе мочи, протеинурия	Не характерны. Возможна минимальная изолированная протеинурия или микроальбуминурия	Умеренная изолированная протеинурия, на ранних стадиях — микроальбуминурия. Изменения мочевого осадка характерны только для острого ишемического повреждения почек в рамках тромбоза или холестериновой эмболии	Не характерны. При длительном стойком повышении АД (7–10 лет и более) появляется микроальбуминурия, реже минимальная изолированная протеинурия, свидетельствующее о развитии гипертонической нефропатии
Поражение других сосудов	Нередко сочетание с фибромускулярной дис-	Распространённый атеросклероз. Ишемическое	Выраженные системные изменения

Лечение ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов	Во многих случаях эффективно снижает АД; на поздних стадиях возможна резистентность к ингибиторам АПФ. Каптоприловая проба может применяться в целях ранней диагностики	На ранних стадиях оправдано в связи с выраженным антигипертензивным, вазо- и кардиопротективным эффектом. При выраженном стенозе ингибиторы АПФ вызывают резкое замедление почечного кровотока, падение давления в клубочках, нарушение фильтрационной функции и **абсолютно противопоказаны** для постоянной терапии из-за риска ОПН. Каптоприловая проба может применяться в целях ранней диагностики	Наряду с мочегонными, β-адреноблокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов данные препараты рассматриваются в качестве антигипертензивных средств выбора, особенно при микроальбуминурии или протеинурии	
Хирургическое лечение	Цель — коррекция тяжёлой резистентной артериальной гипертензии. Эффективность 80–95%. Метод выбора — чрескожная баллонная ангиопластика со стентированием	Эффективно в отношении артериальной гипертензии значительно реже, чем при фибромускулярной дисплазии. Основная цель — стабилизация функции почек. Метод лечения — чрескожная баллонная ангиопластика со стентированием. При стенозе в области устьев, полной окклюзии и неэффективности баллонной ангиопластики — открытая операция	—	
Прогноз	Зависит от тяжести артериальной гипертензии и эффективности антигипертензивной терапии. При тяжёлой артериальной гипертензии — гибель или резкое снижение качества. Ангиопластика существенно улучшает прогноз	Неблагоприятный вследствие очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и быстрого развития терминальной ХПН. Хирургическое лечение позволяет стабилизировать или улучшить функцию почек, значительно реже — уменьшить тяжесть артериальной гипертензии. Однако оно эффективно только на ранних стадиях и во	Одна из главных причин терминальной ХПН. Прогноз благоприятный при устранении факторов риска и эффективной антигипертензивной терапии	

10.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

К злокачественной относят тяжёлую АГ с отёком соска зрительного нерва или обширными экссудатами (часто и геморрагиями) на глазном дне, ранним и быстро нарастающим поражением почек, сердца, головного мозга. АД обычно стойко превышает 220/130 мм рт.ст.

ЗАГ (ЗАГ), как форму АГ, наблюдают не часто (до 1% больных). Первично злокачественную гипертоническую болезнь в настоящее время встречают крайне редко (0,15–0,20% среди всех лиц с гипертонической болезнью). Заболевают преимущественно лица мужского пола в возрасте до 40 лет, после 60 лет заболеваемость резко снижается, а к 70 годам заболевание регистрируют крайне редко.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

АГ любой природы (гипертоническая болезнь или симптоматическая гипертензия) может приобрести черты злокачественности в процессе развития. Наиболее частые причины её развития:

- паренхиматозные заболевания почек (БПГН);
- ТПН;
- стеноз почечной артерии;
- АГ у курильщиков.

В отдельных случаях ЗАГ может развиваться при эндокринной патологии (феохромоцитома, синдром Конна, ренинсекретирующие опухоли), у женщин в поздние сроки беременности и/или в раннем послеродовом периоде. Подобную эволюцию преимущественно наблюдают у нелеченых или неадекватно леченных больных.

В противоположность другим формам АГ, при которых происходит постепенная эластофибропластическая перестройка артериол, причиной развития ЗАГ выступают острые изменения артериол почек с развитием фибриноидного некроза. При ЗАГ почечные артериолы нередко полностью облитерируются в результате пролиферации интимы, гиперплазии гладкомышечных клеток и отложения фибрина в некротизированной сосудистой стенке. Перечисленные изменения ведут к нарушению локальной ауторегуляции кровотока и развитию тотальной ишемии. В свою очередь, ишемия почек приводит к развитию почечной недостаточности.

В качестве фактора, ответственного за острые изменения сосудов при ЗАГ, рассматривают гормональный стресс, приводящий к неконтролируемому синтезу вазоконстрикторных гормонов и проявляющийся:

- резким увеличением в крови сосудосуживающих гормонов (гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прессорных гормонов эндотелия, вазопрессина, катехоламинов, прессорных фракций простагландинов и так далее);
- водно-электролитными нарушениями с развитием гипонатриемии, гиповолемии и нередко гипокалиемии;
- развитием микроангиопатий.

Часто при ЗАГ выявляют повреждения эритроцитов нитями фибрина с развитием микроангиопатической гемолитической анемии. В то же время

морфологические изменения сосудов при ЗАГ при адекватном и постоянном антигипертензивном лечении потенциально обратимы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

На современном этапе ЗАГ рассматривают как форму гипертонической болезни или симптоматической АГ, самостоятельную нозологическую форму болезни, описанную впервые Фольгардом и Фаром в 1914 г. и подробно изученную Е.М. Тареевым в середине XX века.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

ЗАГ характеризуется внезапным началом и быстрым прогрессированием всех симптомов заболевания. Характерен внешний вид больных: кожа бледная, с землистым оттенком. Часто возникают диспепсические жалобы, быстрое похудание вплоть до кахексии. АД стойко удерживается на очень высоком уровне (200–300/120–140 мм рт.ст.). Выявляют тенденцию к увеличению пульсового давления; изменяется циркадный ритм АД (исчезают периоды ночного снижения АД). Часто развиваются гипертоническая энцефалопатия, транзиторные нарушения мозгового кровообращения с соответствующей клиникой.

Поражение сердца обычно протекает по типу левожелудочковой недостаточности, с частым развитием отёка лёгких. При эхокардиографическом исследовании выявляют признаки гипертрофии и дилатации левого желудочка.

Важным клинико-диагностическим критерием ЗАГ считают изменения глазного дна, проявляющиеся геморрагиями, экссудатами, отёком диска зрительного нерва. Характерна внезапная потеря зрения на один или оба глаза, развивающаяся вследствие кровоизлияний или других изменений в сетчатке.

Лабораторные исследования

Поражение почек характеризуется развитием протеинурии (нефротический синдром возникает редко), снижением относительной плотности мочи, изменениями мочевого осадка (часто эритроцитурия). При снижении АД выраженность мочевого синдрома уменьшается. Олигурия, нарастающая азотемия, анемия отражают раннее и быстрое развитие ТПН, хотя сморщивание почек выявляют лишь у части больных. Нередко при ЗАГ развивается ОПН.

Весьма часто выявляют анемию, часто с элементами гемолиза, фрагментацией эритроцитов и ретикулоцитозом; коагулопатию по типу диссеминированного сосудистого свёртывания с развитием тромбоцитопении, появлением продуктов деградации фибрина в крови и моче; СОЭ часто увеличена. У большинства больных обнаруживают высокую активность ренина плазмы и повышенное содержание альдостерона.

ЛЕЧЕНИЕ

ЗАГ рассматривают как неотложное состояние. Начальная цель лечения — снижение АД в течение 2-х суток на 1/3 от исходного уровня, при

этом уровень систолического АД не следует снижать ниже 170 мм рт.ст., а диастолического АД — ниже 95–110 мм рт.ст. С этой целью используют в течение нескольких дней быстродействующие антигипертензивные средства, вводимые внутривенно. Дальнейшее снижение АД необходимо проводиться медленно (на протяжении ближайших недель) и осторожно, чтобы избежать гипоперфузии органов и дальнейшего ухудшения их функций.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Для внутривенного введения можно использовать несколько препаратов.

Нитропруссид натрия вводят длительно (3–6 дней) капельно со скоростью 0,2–8 мкг/кг в минуту с титрованием дозы каждые 5 мин. Необходим постоянный и тщательный контроль АД и скорости введения препарата.

Нитроглицерин (вводят со скоростью 5–200 мкг/мин) — препарат выбора для лечения АГ в условиях инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, при выраженной коронарной и левожелудочковой недостаточности.

Диазоксид вводят по 50–150 мг внутривенно струйно, общая доза не должна превышать 600 мг/сут. Действие препарата продолжается в течение 4–12 ч. Препарат нельзя использовать, если ЗАГ осложнилась инфарктом миокарда или расслаивающей аневризмой аорты.

Возможно внутривенное использование ингибитора АПФ эналаприла в дозе 0,625–1,25 мг каждые 6 ч. Дозу снижают вдвое при сочетании препарата с диуретиком или при выраженной почечной недостаточности. Препарат показан при явлениях выраженной сердечной недостаточности; его нельзя использовать у больных с двусторонним стенозом почечных артерий.

Лабетолол, обладающий одновременно и α- и β-адренергической блокирующей активностью, вводят в виде болюса 20–40 мг каждые 20–30 мин в течение 2–6 ч. Общая доза препарата должна составить 200–300 мг/сут. В процессе введения может развиться бронхоспазм или ортостатическая гипотензия.

Иногда эффективен верапамил при внутривенном струйном введении в дозе 5–10 мг. В качестве натрийуретика используют фуросемид внутрь или внутривенно. Дополнительно можно использовать плазмаферез и ультрафильтрацию.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЁМА

Если указанная интенсивная терапия, проводимая в течение 3–4 дней, достигает желаемого результата, можно предпринять попытку перейти на лечение пероральными препаратами, обычно с использованием не менее трёх антигипертензивных препаратов разных групп, подбирая дозы с целью дальнейшего медленного снижения АД.

При назначении антигипертензивных препаратов необходимо чётко установить причину развития ЗАГ (ренопаренхиматозная, реноваскулярная, ЗАГ, обусловленная эндокринной патологией, ИБП и так далее), состояние почечных функций, сопутствующие заболевания, чтобы учесть преимущества и недостатки каждой из групп антигипертензивных препаратов и определить возможность их сочетанного применения.

ПРОГНОЗ

Необходимо учитывать, что эффективное антигипертензивное лечение определяет прогноз больных ЗАГ. Выживаемость нелеченных больных в течение 1 года составляет лишь 20%, в то время как при адекватном лечении 5-летняя выживаемость превышает 90%.

Глава 11
Гломерулонефриты

Гломерулонефриты (ГН) — группа заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями, преимущественно в клубочках почек, и связанными с ними клиническими признаками — протеинурией, гематурией, нередко ретенцией натрия и воды, отёками, АГ, снижением функции почек.

Поражение клубочков сочетается с разной степени выраженности изменениями тубулоинтерстициального пространства, особенно при длительной массивной протеинурии. Это усугубляет клинические проявления (прежде всего АГ) и ускоряет прогрессирование почечной недостаточности.

Гломерулонефрит может быть *первичным* (*идиопатическим*), клинические проявления которого ограничиваются только почками, или *вторичным* — частью системной болезни (чаще СКВ или васкулита).

Следует отметить, что, хотя ГН можно предположить по клинико-лабораторным данным, постановка окончательного диагноза возможна только после гистологического исследования почечной ткани (рис. 11-1).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Полное диагностическое исследование почечного биоптата включает в себя проведение световой микроскопии, электронной микроскопии и исследование иммунных депозитов, окрашенных иммунофлюоресцентным или иммунопероксидазным методом.

Световая микроскопия

При ГН доминирующее, но не единственное гистологическое повреждение локализуется в почечных клубочках (рис. 11-2). ГН характеризуется как *очаговый* (*фокальный*) (если поражены только некоторые клубочки) или как *диффузный*. В любом отдельном клубочке повреждение может быть *сегментарным* (захватывающим только часть клубочка) или *тотальным*.

При исследовании почечного биоптата возможны ошибки:

- связанные с размерами образца ткани: в биоптатах малого размера можно ошибиться в определении распространённости процесса;
- в срезах, проходящих поперёк клубочка, можно пропустить сегментарные повреждения.

Повреждения могут быть *гиперклеточными* из-за пролиферации эндогенных эндотелиальных или мезангиальных клеток (называются «пролиферативными») и/или инфильтрации воспалительными лейкоцитами (называются «экссудативными»). Тяжёлое острое воспаление вызывает некрозы в клубочках, чаще очаговые.

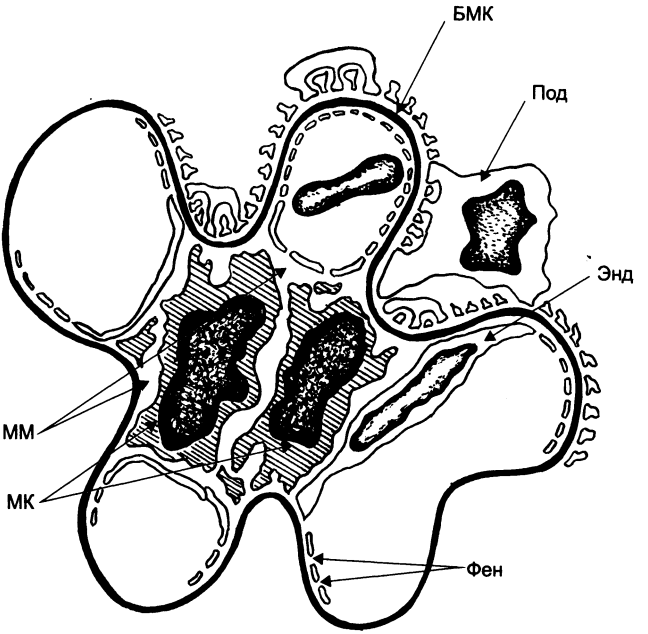


Рис. 11-1. Ультраструктура гломерулярной дольки. БМК — базальная мембрана клубочка; Энд — эндотелиальные клетки, Фен — фенестры, МК — мезангиальные клетки, Под — подоцит, ММ — мезангиальный матрикс.

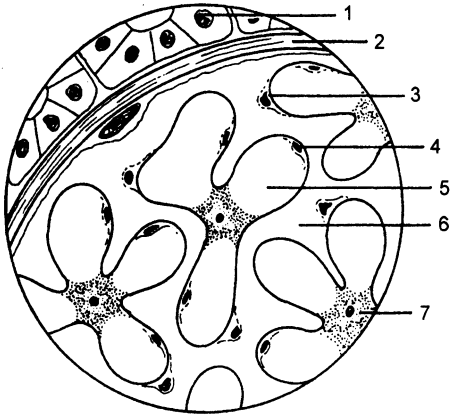


Рис. 11-2. Вид почечного клубочка при световой микроскопии (схема). 1 — клетки канальцев; 2 — капсула Боумана, 3 — эпителиальные клетки; 4 — эндотелиальные клетки; 5 — просвет капилляра; 6 — мочевое пространство; 7 — мезангиальные клетки [de Wardener H.E.,1985].

Утолщение стенки гломерулярных капилляров происходит вследствие увеличения продукции материала, составляющего базальную мембрану клубочков (БМК), и накопления иммунных депозитов. Для её выявления полезна окраска биоптата методом серебрения, так как серебро окрашивает базальные мембраны и другой матрикс в чёрный цвет. Окраска выявляет, например, двухконтурность БМК вследствие интерпозиции клеток или увеличение мезангиального матрикса, не выявляемого с помощью других методов.

Сегментарный склероз проявляется сегментарным коллапсом капилляров с накоплением гиалинового материала и мезангиального матрикса, часто с прикреплением стенки капилляра к капсуле Шумлянского–Боумена (формирование адгезий или «синехий»).

Полулуния (скопления воспалительных клеток в полости капсулы Шумлянского–Боумена) возникают в тех случаях, когда тяжёлое повреждение клубочков приводит к разрывам капиллярной стенки или капсулы Боумена, позволяя белкам плазмы и клеткам воспаления проникать в пространство капсулы Боумена и накапливаться. Полулуния состоят из пролиферирующих клеток париетального эпителия, инфильтрирующих моноцитов/макрофагов, фибробластов, лимфоцитов, часто с очаговым отложением фибрина. Полулуния получили своё название из-за внешнего вида, который они имеют на срезах почечного клубочка. Полулуния вызывают разрушение клубочков, быстро увеличиваясь в размерах и сдавливая капиллярный пучок до полной его окклюзии. После прекращения острого повреждения полулуния фиброзируются, вызывая необратимую потерю почечной функции. Полулуния являются патоморфологическим маркёром БПГН, развивающегося чаще всего при некротизирующих васкулитах, болезни Гудпасчера, криоглобулинемии, СКВ в связи с инфекциями.

Повреждение при ГН не ограничивается только клубочками. Часто развивается *тубулоинтерстициальное воспаление*, более выраженное при активном и тяжёлом ГН. По мере прогрессирования ГН и гибели клубочков связанные с ними канальцы атрофируются, формируется *интерстициальный фиброз* — картина, характерная для всех хронических прогрессирующих заболеваний почек.

Иммунофлюоресцентная микроскопия

Для выявления иммунных реактантов в почечной ткани используют иммунофлюоресцентное и иммунопероксидазное окрашивание. Это рутинный метод поиска иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), компонентов классического и альтернативного путей активации комплемента (обычно C3, C4 и C1q), а также фибрина, который откладывается в полулуниях и капиллярах при тромботических расстройствах (гемолитико-уремический и антифосфолипидный синдром). Иммунные депозиты располагаются вдоль капиллярных петель или в мезангиальной области (рис. 11-3, см. цветную вклейку). Они могут быть непрерывными (*линейными*) или прерывистыми (*гранулярными*).

Гранулярные депозиты в клубочках часто называют «иммунными комплексами», что подразумевает отложение или локальное формирование в клубочках комплексов антиген-АТ. Термин «иммунные комплексы» происходит из работ на экспериментальных моделях ГН, где имеются строгие доказательства индукции гломерулярного повреждения комплексами анти-

ген–АТ известного состава. Однако при нефритах человека лишь в очень редких случаях удаётся обнаружить потенциальный антиген, и ещё реже возможно доказать отложение антигена вместе с соответствующими АТ. Поэтому предпочтительным является более широкий термин «иммунные депозиты».

Электронная микроскопия

Электронная микроскопия крайне важна для оценки анатомического строения базальных мембран (при некоторых наследственных нефропатиях, например синдроме Альпорта и нефропатии тонких базальных мембран) и для локализации расположения иммунных депозитов, которые обычно выглядят гомогенными и электронно-плотными. Электронно-плотные депозиты наблюдаются в мезангии или вдоль капиллярной стенки на субэндотелиальной или субэпителиальной стороне БМК. В редких случаях электронно-плотный материал расположен линейно внутри БМК. Место расположения иммунных депозитов в клубочках служит одним из основных признаков в классификации различных типов ГН (рис. 11-4, А).

ГН, при котором в клубочке увеличивается число клеток (гиперклеточность), называют *пролиферативным*: он может быть *эндокапиллярным* (наряду с мигрировавшими из циркуляции воспалительными клетками увеличено число эндотелиальных и мезангиальных клеток) и *экстракапиллярным* (увеличено число клеток париетального эпителия, которые вместе с макрофагами образуют характерные дугообразные утолщения капсулы клубочка — *полулуния*).

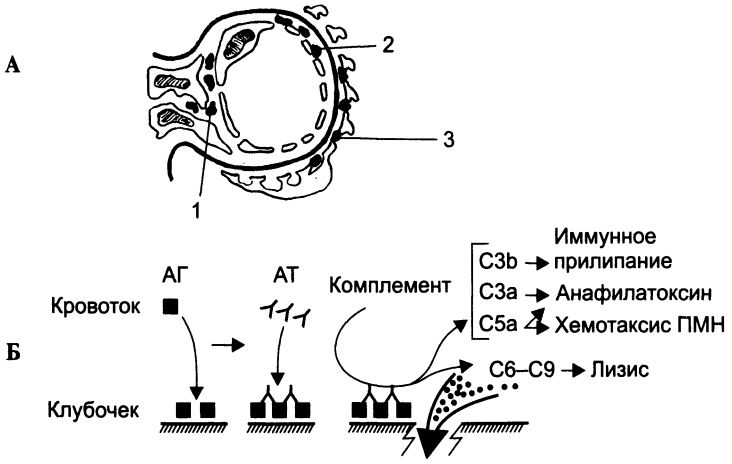


Рис. 11-4. А. Локализация депозитов иммунных комплексов в почечном клубочке. 1 — в мезангиальной области; 2 — под эндотелием; 3 — под эпителием. Б. Повреждение клубочков, вызванное активацией системы комплемента иммунными комплексами. С — продукты активированного комплемента, вызывающие: С5а — привлечение, С3b — иммунное прилипание, С3а — активацию клеток воспаления, С6–С9 — комплекс мембранной атаки, повреждающий клеточные и базальные мембраны.

Гломерулонефрит давностью не более нескольких недель называют *острым*. Если продолжительность заболевания приближается к году и более, говорят о *ХГН*. ГН с полулуниями приводит к почечной недостаточности в течение нескольких недель или месяцев, т.е. представляет собой *БПГН*.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Сегодня классификация ГН, как и ранее, базируется на особенностях морфологической картины (табл. 11-1). Выделяют несколько видов (вариантов) гистологического повреждения, которые наблюдают при исследовании почечного биоптата с помощью световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. Эта классификация ГН не представляется идеальной, так как в ней нет однозначной связи между морфологической картиной, клиникой, этиологией и патогенезом ГН: один и тот же гистологический вариант может иметь различную этиологию и различную клиническую картину. Более того, одна и та же этиология может вызывать ряд гистологических вариантов ГН (например, целый ряд гистологических форм, наблюдаемых при вирусном гепатите или СКВ). Поэтому правильно рассматривать каждый из этих вариантов почечной биопсии не как «болезнь», а как «изображение» («картинку»), которое часто имеет несколько клинических проявлений, несколько потенциальных этиологических факторов и часто несколько иммунных механизмов.

Первую группу воспалительных поражений клубочка составляют **пролиферативные гломерулонефриты**:

- мезангиопролиферативный (если пролиферируют преимущественно мезангиальные клетки);
- диффузный пролиферативный;
- экстракапиллярный гломерулонефрит.

Для этих заболеваний характерен в первую очередь *нефритический синдром*:

- «активный» мочевой осадок (эритроциты, эритроцитарные цилиндры, лейкоциты);
- протеинурия (обычно не более 3 г/сут);
- почечная недостаточность, тяжесть которой зависит от распространённости пролиферации и некроза, т.е. активного (острого) процесса.

Таблица 11-1. Классификация первичного ГН

Пролиферативные формы	Непролиферативные формы
Острый диффузный пролиферативный ГН	Минимальные изменения
Экстракапиллярный (ГН с «полулуниями») — с иммунными отложениями (анти-БМК, иммунокомплексный) и «малоиммунный»	ФСГС
Мезангиопролиферативный ГН (МПГН) IgA-нефропатия	Мембранозный ГН
Мезангиокапиллярный ГН	

Следующую группу составляют **непролиферативные ГН** — заболевания, при которых поражаются слои клубочкового фильтра, образующие основной барьер прежде всего для белков, а именно подоциты и базальная мембрана:
- мембранозная нефропатия;
- болезнь минимальных изменений;
- ФСГС.

Эти заболевания проявляются главным образом развитием *НС* — высокой (свыше 3 г/сут) протеинурией, ведущей к гипоальбуминемии, отёкам и гиперлипидемии.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит объединяет черты двух описанных выше групп. Морфологически он характеризуется поражением базальных мембран в сочетании с пролиферацией клеток клубочка (отсюда другое название болезни — мембранопролиферативный гломерулонефрит), а клинически — сочетанием нефритического и нефротического синдромов.

В Европе и США ГН занимает 3-е место вслед за СД и АГ среди причин конечной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной терапии.

ЭТИОЛОГИЯ

Причинные факторы большинства форм ГН не известны. В развитии части из них установлена роль инфекции — бактериальной, особенно нефритогенных штаммов β-гемолитического стрептококка группы А (эпидемии острого постстрептококкового ГН и сегодня представляют реальность), вирусной, в частности вирусов гепатита В и С, ВИЧ-инфекции; лекарственных препаратов (золото, D-пеницилламин); опухолей и других факторов экзогенного и эндогенного происхождения.

ПАТОГЕНЕЗ

Инфекционные и другие стимулы индуцируют ГН, вызывая иммунный ответ с формированием и отложением АТ и иммунных комплексов в клубочках почек и/или путем усиления клеточно-опосредованной иммунной реакции. После начального повреждения происходят активация комплемента, привлечение циркулирующих лейкоцитов, синтез различных хемокинов, цитокинов и факторов роста, выделение протеолитических ферментов, активация коагуляционного каскада, образование липидных медиаторных субстанций. Активация резидентных клеток в почках ведёт к дальнейшему усилению деструктивных изменений и наработке компонентов внеклеточного матрикса (фиброзу). Такому изменению (ремоделированию) гломерулярного и интерстициального матрикса способствуют гемодинамические факторы: системная и адаптивная внутригломерулярная гипертензия и гиперфильтрация, нефротоксическое действие протеинурии, нарушенный апоптоз. При персистировании процессов воспаления происходит нарастание гломерулосклероза и интерстициального фиброза — патофизиологической основы прогрессирования почечной недостаточности.

При иммунофлюоресцентной микроскопии в клубочках почек наблюдают:
- у 75–80% больных — *гранулярное* отложение иммунных комплексов, содержащих IgG, на клубочковых базальных мембранах и в мезангии;

- у 5% больных — непрерывное *линейное* отложение IgG вдоль стенок капилляров;
- у 10–15% больных иммунные депозиты не выявляются.

Антительный (анти-БМК) ГН. АТ направлены к антигену неколлагеновой части БМК (гликопротеину), часть из них также реагирует с антигенами базальной мембраны почечных канальцев и альвеол лёгких (рис. 11-5, в). Наблюдаются наиболее тяжёлые структурные повреждения БМК с развитием полулуний, массивной протеинурии и ранней почечной недостаточности. Главным медиатором повреждения являются моноциты, которые инфильтрируют клубочки, а также формируют полулуния в полости капсулы Боумена (капсула клубочка), проникая туда вслед за фибрином через анатомические дефекты в БМК.

При иммунофлюоресценции АТ к БМК дают характерное линейное свечение иммуноглобулинов вдоль БМК. Диагноз анти-БМК-ГН базируется на иммунофлюоресцентном выявлении характерного отложения АТ класса IgG (но иногда IgA- или IgM-АТ) вдоль БМК. У $^2/_3$ больных отложения иммуноглобулинов сопровождаются депозитами C3 и компонентов классического пути активации комплемента. Циркулирующие АТ к БМК выявляются методом непрямой иммунофлюоресценции или более чувствительным радиоиммунным методом.

Иммунокомплексный нефрит

Иммунные комплексы (ИК) — макромолекулярные соединения, возникающие при взаимодействии антигена с АТ, которое может происходить как в кровотоке (циркулирующие ИК), так и в тканях (см. рис. 11-5, а, б). Из кровотока циркулирующие ИК удаляются главным образом фиксированными мононуклеарными фагоцитами печени.

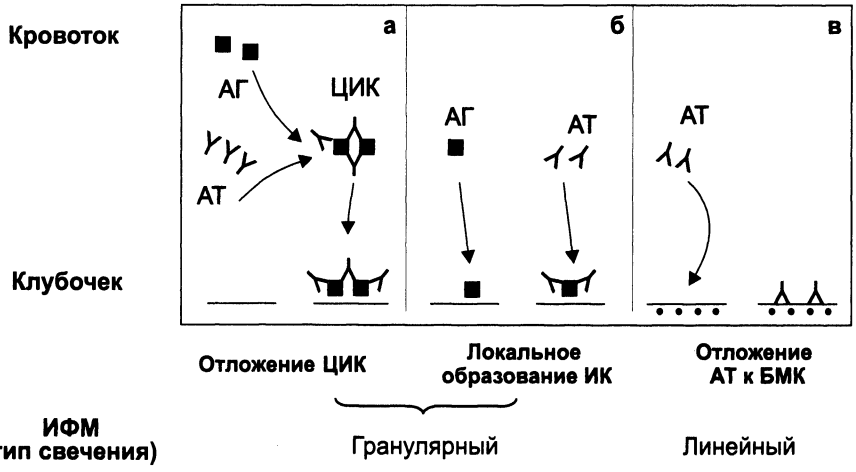


Рис. 11-5. Иммунные механизмы повреждения почечных клубочков — повреждение, связанное с выработкой АТ. а — отложение в клубочках циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); б — локальное образование иммунных комплексов (ИК); в — отложение аутоантител в базальной мембране клубочка (БМК).
ИФМ — иммунофлюоресцентная микроскопия.

В почечных клубочках в физиологических условиях циркулирующие ИК откладываются в мезангии, где они фагоцитируются резидентными мезангиальными фагоцитами или приходящими из циркуляции моноцитами-макрофагами. Если количество отложившихся циркулирующих иммунных комплексов превышает очищающую способность мезангия, то циркулирующие ИК длительно сохраняются в мезангии, подвергаются агрегации с образованием крупных нерастворимых ИК, что создаёт условия для повреждающей активации всего каскада комплемента.

Депозиты ИК могут формироваться в клубочках и другим путём — локально (*in situ*) с отложением в клубочках сначала антигена, а затем АТ, которые соединяются с антигеном локально, формируя депозиты ИК в мезангии и субэндотелиально. При повышении проницаемости капиллярной стенки молекулы антигенов и АТ могут пересекать БМК и в субэпителиальном пространстве соединяться друг с другом.

Отрицательный заряд БМК способствует «имплантации» в капиллярную стенку положительно заряженных антигенных молекул (бактериальных, вирусных, опухолевых антигенов, лекарственных гаптенов и т.д.) с последующим формированием ИК *in situ* (рис. 11-6).

При иммунофлюоресцентном исследовании почечной ткани ИК дают характерное гранулярное свечение иммуноглобулинов в мезангии или вдоль БМК.

Роль комплемента в повреждении клубочков связана с его *локальной активацией в клубочках ИК или АТ к БМК*. В результате активации образуются факторы, обладающие хемотаксической активностью для нейтрофилов и моноцитов, вызывающие дегрануляцию базофилов и тучных клеток, а

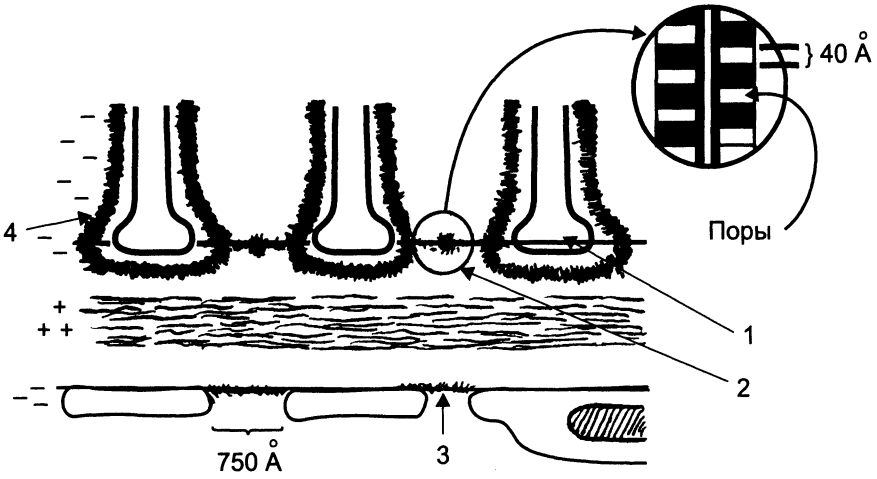


Рис. 11-6. Строение стенки капилляра клубочка. 1 — ножки подоцитов, 2 — щелевая диафрагма, 3 — фенестры, 4 — сиаловые кислоты, содержащие отрицательно заряженные участки.

также «фактор мембранной атаки», непосредственно повреждающий мембранные структуры. Образование «фактора мембранной атаки» — механизм повреждения БМК при мембранозной нефропатии, связанный с локальной активацией комплемента субэпителиальными депозитами ИК (см. рис 11-4, Б).

Цитокины и факторы роста вырабатываются как инфильтрирующими воспалительными клетками (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы), так и собственными клетками клубочков и интерстиция (рис. 11-7). Цитокины действуют паракринно (на соседние клетки) или аутокринно (на синтезирующую их клетку). Вызывать воспалительные реакции в клубочках могут и ростовые факторы, имеющие внепочечное происхождение. Выявлены естественные ингибиторы цитокинов и факторов роста, которые включают растворимые формы и антагонисты рецепторов. Выделены цитокины с провоспалительным (интерлейкин-1, ФНО-α), пролиферативным (тромбоцитарный фактор роста) и фиброзирующим (ТФР-β) эффектами, хотя это деление несколько искусственно из-за значительного перекрывания спектров их действия.

Цитокины взаимодействуют с другими медиаторами почечного повреждения. Ангиотензин II (AII) in vivo индуцирует экспрессию тромбоцитарного фактора роста и ТФР-β в гладкомышечных и мезангиальных клетках, приводя к клеточной пролиферации и продукции матрикса. Этот эффект значительно подавляется введением ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II.

Типичные проявления воспалительной реакции клубочков на иммунное повреждение — пролиферация (гиперклеточность) и расширение мезангиального матрикса. *Гиперклеточность* — общая черта многих форм гломерулярного воспаления, следствие инфильтрации клубочков циркулирующими мононуклеарными и нейтрофильными лейкоцитами, являющимися причиной повреждения, и усиленной пролиферации собственных мезангиальных, эпителиальных и эндотелиальных клеток клубочка. Обнаружено,

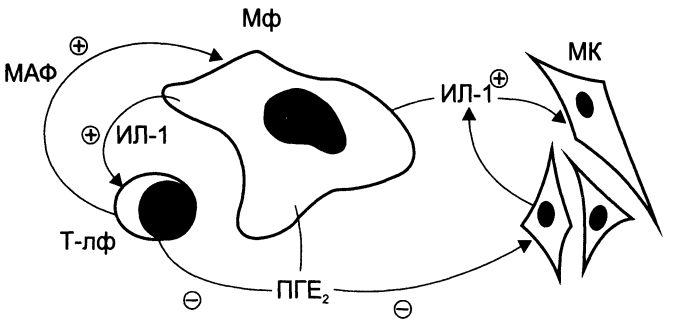


Рис. 11-7. Клеточные механизмы иммунного повреждения клубочков. Реакция гиперчувствительности замедленного типа. Т-лф — Т-лимфоцит, сенсибилизированный к антигенам, локализованным в почечном клубочке; МФ — моноцит/макрофаг, активированный Т-клетками и выделяющий повреждающие и ростовые факторы; МК — мезангиальные клетки, пролиферирующие под воздействием факторов роста; МАФ — фактор активации макрофагов; ИЛ-1 — интерлейкин-1; $ПГЕ_2$ — простагландин E_2.

что многие из факторов роста стимулируют отдельные популяции гломерулярных и тубулярных клеток к синтезу компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к его накоплению.

Накопление гломерулярного матрикса — проявление длительно текущего воспаления, часто сопровождающегося склерозированием и облитерацией клубочков и интерстициальным фиброзом. Это, в свою очередь, наиболее яркий признак неуклонного прогрессирования болезни и развития ХПН.

Патологический иммунный ответ, вызывающий повреждение почечной ткани: клубочков, интерстиция и канальцев, — во многих случаях со временем прекращается, а вызванные им повреждения заканчиваются репарацией (заживлением) с различными исходами — от полного восстановления структуры клубочков до глобального гломерулосклероза — основы прогрессирующей почечной недостаточности.

Современные представления о *регуляции фиброгенеза* позволяют считать, что различия между заживлением с восстановлением нормальной структуры и функции и развитием фиброза ткани являются следствием нарушения локального баланса между эндокринными, паракринными и аутокринными факторами, которые регулируют пролиферацию и синтетическую функцию фибробластов. Особую роль в этом процессе играют такие факторы роста, как ТФР-β, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, а также ангиотензин II, более известный по его гемодинамическим эффектам.

Резорбция и утилизация отложившегося мезангиального и интерстициального матрикса происходят под действием выделяемых протеолитических энзимов. В нормальных клубочках имеются такие разрушающие матрикс энзимы, как сериновые протеазы (активаторы плазминогена, эластаза) и матриксные металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа, желатиназа, стромолизин). Каждый из этих ферментов имеет естественные ингибиторы, среди которых важную регуляторную роль в почке играет ингибитор активатора плазминогена типа 1. Увеличение секреции фибринолитического фермента или уменьшение активности ингибитора может способствовать резорбции ранее отложившихся белков внеклеточного матрикса. Таким образом, накопление внеклеточного матрикса происходит за счёт как усиления синтеза ряда его компонентов, так и уменьшения их расщепления.

Представление о ведущей роли нарушений регуляции фиброгенеза в прогрессировании почечных заболеваний во многом объясняет гипотезу о важности гемодинамических факторов и гипертрофии клубочков. Хотя *АII* более известен как фактор, влияющий на сосудистый тонус, в настоящее время выяснено, что он является важным фактором пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и близких к ним мезангиальных клеток почечных клубочков, индукции синтеза ими ТФР-β, тромбоцитарного фактора роста и активации ТФР-β из его латентной формы.

Роль ангиотензина II как потенциально повреждающего фактора роста может частично объяснить наблюдения, когда использование ингибиторов АПФ защищало от прогрессирования болезни при отсутствии каких-либо изменений в гломерулярной гемодинамике или повышения давления в клубочковых капиллярах, т.е. механизмы адаптации к потере почечной массы могут стимулировать выработку и действовать совместно с факторами, способствующими развитию фиброза.

Постоянная черта протеинурических форм нефрита — наличие одновременно с клубочковым и тубулоинтерстициального воспаления. В последние годы установлено, что выраженная и длительная протеинурия действует на интерстиций как внутренний токсин, так как реабсорбция профильтрованных белков активирует эпителий проксимальных канальцев.

Активация тубулярных клеток в ответ на белковую перегрузку приводит к стимуляции генов воспалительных и вазоактивных веществ — провоспалительных цитокинов, MCP-1 и эндотелинов. Эти вещества, синтезируемые в большом количестве, секретируются через базолатеральные отделы тубулярных клеток и, привлекая другие воспалительные клетки, способствуют воспалительной интерстициальной реакции, которая при большинстве форм ГН часто предшествует развитию нефросклероза.

ТФР-β — наиболее важный фиброгенный цитокин, так как он усиливает синтез и подавляет разрушение матрикса, являясь сильным хемоаттрактантом для моноцитов и фибробластов. Главным источником продукции ТФР-β при интерстициальном воспалении, видимо, являются интерстициальные и тубулярные клетки. Тромбоцитарный фактор роста также обладает фиброгенным действием и, подобно ТФР-β, может трансформировать интерстициальные фибробласты в миофибробласты. AII также вырабатывается тубулярными клетками; он стимулирует продукцию ТФР-β в почечных тубулярных клетках и вызывает экспрессию ТФР-β в фибробластах. Наконец, ещё одним фиброгенным медиатором является эндотелин-1, который, помимо других резидентных клеток, экспрессируется клетками проксимальных и дистальных канальцев. Он способен стимулировать пролиферацию почечных фибробластов и усиливать синтез коллагена в них.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит

Острый ГН — одна из форм ГН, характеризующаяся внезапным развитием гематурии, протеинурии, АГ и отёков, что в части случаев сочетается с преходящим нарушением функции почек. Острый ГН часто связан с инфекционными заболеваниями. Одним из таких постинфекционных нефритов является *острый диффузный пролиферативный постстрептококковый ГН* (*ОПСГН*), который отличается от других острых ГН типичными серологическими и гистологическими признаками.

ОПСГН встречается в виде спорадических случаев или эпидемий. ОПСГН значительно чаще наблюдается у детей, чем у взрослых; пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 6 лет; около 5% — на детей младше 2 лет и от 5 до 10% — на взрослых старше 40 лет. Субклинические формы выявляются в 4–10 раз чаще, чем формы с клинической симптоматикой, при этом яркая клиническая картина обычно наблюдается у мужчин. ОПСГН чаще развивается в зимние месяцы и преимущественно после фарингита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Большинство случаев ОПСГН вызывают стрептококки группы А, особенно некоторые их типы. Типируют стрептококки группы А с помощью специфических антисывороток, направленных к белкам клеточной стенки микробов (М- и Т-протеинам). К наиболее известным нефритогенным штаммам относят М-типы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 и 60. Однако многие случаи ОПСГН связаны с серотипами стрептококка, не имеющими М- или Т-белков.

Риск развития ОПСГН после инфицирования нефритогенным штаммом стрептококка зависит от локализации очага инфекции. Например, при инфицировании стрептококком серотипа 49 риск развития ГН при инфекции кожи в 5 раз выше, чем при фарингите.

Снижение частоты постстрептококкового ГН отмечено в США, Великобритании и Центральной Европе, где в ряде регионов он практически исчез. Причина этого недостаточно ясна, но предполагают связь с улучшением жизненных условий и повышением естественной резистентности населения. Тем не менее постстрептококковый ГН остаётся широко распространённой болезнью в других странах мира: в Венесуэле и Сингапуре более чем у 70% детей, госпитализируемых с острым ГН, выявляется стрептококковая этиология.

В спорадических и эпидемических случаях ГН развивается после инфекции верхних дыхательных путей или кожи. Риск развития ГН после стрептококковой инфекции составляет в среднем около 15%, но в период эпидемий этот показатель составляет от 5 до 25%.

Спорадические случаи наблюдаются в виде групповых заболеваний в бедных городских и сельских районах. Эпидемические вспышки развиваются в закрытых общинах или в плотно населённых областях. На определённых территориях с плохими социально-экономическими и гигиеническими условиями эти эпидемии становятся циклическими; наиболее известны повторные эпидемии в резервации индейцев на Красном Озере в Миннесоте, на Тринидаде и в Маракайбо. Сообщалось об ограниченных вспышках у членов команды регбистов с инфицированными травмами кожи, когда болезнь получила название «почка драчунов».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСТСТРЕПТОКОККОВОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Впервые Shick в 1907 г. отметил наличие латентного периода между скарлатиной и развитием ГН и предположил общность патогенеза нефрита после скарлатины и экспериментальной сывороточной болезни. После выявления стрептококковой этиологии скарлатины развивающийся за ней нефрит стали считать «аллергической» реакцией на внедрение бактерий. Хотя были выявлены и охарактеризованы нефритогенные виды стрептококка, последовательность реакций, ведущая к образованию иммунных депозитов и воспалению в почечных клубочках, до сих пор изучена не полностью. Внимание многих исследователей было сфокусировано на характеристике этих нефритогенных видов стрептококков и их продуктов, в результате чего возникли три главные теории патогенеза ОПСГН.

Во-первых, нефритогенные виды стрептококков вырабатывают белки — эндострептозины — с уникальными антигенными детерминантами, имеющими выраженное сродство к структурам нормальных почечных клубоч-

ков. После попадания в циркуляцию они связываются с этими участками клубочков и становятся «имплантированными» антигенами, которые могут напрямую активировать комплемент и с которыми связываются антистрептококковые АТ, формируя ИК.

Вторая гипотеза предполагает возможность повреждения нейраминидазой, выделяемой стрептококками, нормальных молекул IgG, которые из-за этого становятся иммуногенными и откладываются в неповреждённых клубочках. Эти катионные IgG, лишённые сиаловых кислот, становятся «имплантированными» антигенами и, связываясь с анти-IgG-АТ (являющимися ревматоидным фактором), образуют ИК. В последнее время обсуждается возможность антигенной мимикрии между нефритогенными стрептококками и антигенами нормальных почечных клубочков. Эта гипотеза предполагает выработку антистрептококковых АТ, которые перекрёстно реагируют с антигенными детерминантами, в норме расположенными внутри базальных мембран клубочков. Считают, что это могут быть АТ к М-белкам, так как именно эти белки отличают нефритогенные формы стрептококков от ненефритогенных.

У больных с ОПСГН обнаруживали АТ, реагировавшие с мембранными антигенами стрептококка М-типа 12, и поскольку эти АТ отсутствовали у больных стрептококковым фарингитом без нефрита, то их посчитали ответственными за развитие ГН. Предполагаются нефритогенные свойства и у поверхностных белков стрептококка М-типа 6, которые селективно связываются с богатыми протеогликанами участками БМК. Из нефритогенных стрептококков выделен антиген с МВ 40–50 тыс. Da и pI 4,7, названный эндострептозином или водорастворимым преабсорбирующим антигеном (из-за его способности абсорбировать АТ из сывороток реконвалесцентов). Повышенные титры АТ к этому антигену обнаружены у 70% больных с ОПСГН.

Наконец, выделена катионная протеаза стрептококка, которая имеет общие эпитопы с БМК человека и в результате оказалась стрептококковым пирогенным (эритрогенным) эндотоксином D. Катионные антигены наиболее вероятны как нефритогены, поскольку они легко проникают через отрицательно заряженный фильтрационный барьер и локализуются в субэпителиальном пространстве. Антительный ответ к катионной протеазе стрептококков (чаще всего направленный к её предшественнику — зимогену с МВ 44 тыс. Da и pI 8,3) обнаружен у 83% больных с ОПСГН и является гораздо лучшим маркёром болезни, чем АТ к ДНКазе В, гиалуронидазе или стрептокиназе.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

В тех случаях, когда диагноз остаётся неясным, для уточнения причины болезни проводится биопсия почки (табл. 11-2; рис. 11-8, А, Б, см. цветную вклейку). У больных с нефротическим уровнем протеинурии в биоптате почки чаще можно обнаружить мезангиокапиллярный, чем острый диффузный пролиферативный ГН. Раннее разграничение этих двух заболеваний крайне необходимо, так как для мезангиокапиллярного ГН, особенно у детей, используют совершенно иной терапевтический подход — «агрессивную» иммуносупрессивную терапию.

Таблица 11-2. Морфологическая картина ОПСГН

Воспаление	Пролиферация	Иммунные депозиты
В начале болезни — клубочки инфильтрируют полиморфно-нуклеарные нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги («фаза экссудации») В разгар болезни — макрофаги	Внутриклубочковая: часто Полулуния: чаще очаговые, реже распространённые	IgG, C3, пропердин, диффузный гранулярный тип отложения («звёздное небо» на ранних этапах; «гирлянды» — на поздних), субэпителиальные «горбы», субэндотелиальные и мезангиальные депозиты

Наиболее типичные изменения наблюдаются в материале биопсий, выполненных в самом начале болезни: гиперклеточность клубочков с различной степенью инфильтрации капиллярных петель и мезангиальной области полинуклеарными лейкоцитами, моноцитами и эозинофилами. В случаях преобладания пролиферации мезангиальных и эндотелиальных клеток используется термин «пролиферативный нефрит». В случаях, когда преобладает инфильтрация полинуклерными лейкоцитами, применяют термин «экссудативный ГН». При выраженной пролиферации париетального эпителия и накоплении моноцитов в экстракапиллярном пространстве диагностируется экстракапиллярный ГН (ГН с «полулуниями»). При этом обычно наблюдают очаговые и сегментарные полулуния; диффузный экстракапиллярный ГН с образованием полулуний более, чем в 50% клубочков редок и предвещает неблагоприятный прогноз (см. «БПГН»).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Клинические проявления инфекции, вызванной гемолитическим стрептококком группы А, хорошо известны. Развитию *нефрита* предшествует латентный период, который после фарингита составляет 1–2 нед, а после кожной инфекции обычно равен 3–6 нед. В течение латентного периода у некоторых больных выявляется микрогематурия, предшествующая развёрнутой клинической картине нефрита.

У одних больных единственным проявлением острого эндокапиллярного пролиферативного ГН может быть микрогематурия, у других развиваются макрогематурия, протеинурия, иногда достигающая нефротического уровня (>3,5 г/сут/1,73 м^2), АГ и отёки. В редких случаях клиническое течение становится «быстропрогрессирующим», с бурно нарастающей уремией, что обычно сочетается с развитием в клубочках распространённой экстракапиллярной пролиферации и образованием большого числа «полулуний» (экстракапиллярный нефрит). Однако чаще нефрит протекает субклинически. В период эпидемий число больных с субклинической формой в 1,5 раза превышает число больных с развёрнутой клинической картиной. При наблюдении за детьми, перенёсшими стрептококковую инфекцию верхних дыхательных путей, обнаружено, что на каждый случай нефрита с клиническими проявлениями приходится 19 субклинических случаев. При

проспективных исследованиях в семьях отношение субклинических к клиническим случаям составило от 4,0 до 5,3.

Впервые *остронефритический синдром* как проявление острого периода скарлатины описан в период эпидемии в XVIII в. Остронефритический синдром остаётся наиболее характерным проявлением ОПСГН и обычно называется острым ГН. У 40% больных имеется развёрнутая клиника остронефритического синдрома — отёки, гематурия, гипертензия, олигурия, а у 96% больных — минимум два из этих симптомов. Типичная картина больного с ОПСГН — это мальчик от 2 до 14 лет, у которого внезапно развиваются отёки век и лица, моча становится тёмной с уменьшением её количества, повышается АД. В типичном случае объём мочи через 4–7 дней увеличивается с последующим быстрым исчезновением отёков и нормализацией АД.

- *Гематурия* — обязательный признак, который может быть единственным проявлением нефрита; только в исключительных случаях диагноз острого ГН может быть поставлен при нормальном осадке мочи. У 2/3 больных обнаруживается микрогематурия, у остальных моча имеет тёмно-коричневый цвет. Макрогематурия после увеличения диуреза обычно исчезает, но микрогематурия может персистировать в течение многих месяцев после острого периода.
- *Отёки* — главная жалоба большинства больных. У подростков отёки обычно ограничены локализацией на лице и лодыжках, в то время как у детей младшего возраста они носят более генерализованный характер. Причиной отёков при остром ГН является снижение клубочковой фильтрации — функциональное проявление повреждения почечных клубочков: воспалительная реакция в клубочках ведёт к снижению КФ, редуцируя фильтрационную поверхность капилляров и вызывая шунтирование крови между капиллярами. При этом почечный кровоток нормальный или даже повышен. Другая причина отёков — выраженная задержка натрия, которая наблюдается и у больных с умеренно сниженной КФ, при этом диурез может спонтанно возрастать ещё до восстановления КФ.
- *Гипертензия* развивается более чем у 80% больных, но только у половины из них требует назначения антигипертензивных препаратов; редко течение острого ГН осложняется развитием гипертензионной энцефалопатии. При развитии симптомов вовлечения ЦНС — сонливости или судорог — необходимо иметь в виду возможность СКВ или ГУС. Причина АГ при остром ГН — увеличение объёма циркулирующей крови, связанное с задержкой жидкости, в сочетании с повышением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Течение остронефритического синдрома может осложниться развитием застойной сердечной недостаточности в результате задержки жидкости и тяжёлой АГ.
- *Протеинурия* — очень важный признак гломерулярной болезни, результат повреждения капиллярной стенки клубочка. Протеинурия 3 г/сут и более, изолированная или сочетающаяся с другими признаками НС, наблюдается только у 4% детей с клиникой ОПСГН, в отличие от высокой частоты «массивной» протеинурии у взрослых с этим, а также другими заболеваниями с морфологией эндокапиллярного пролиферативного ГН (СКВ, «шунт»-нефрит, нефрит при висцеральных абсцессах).

- *Неспецифические симптомы,* — общее недомогание, слабость, тошнота, иногда со рвотой, часто дополняют клинические признаки острого ГН. Около 5–10% больных ощущают тупые боли в пояснице, которые объясняются растяжением капсулы почек в результате отёка паренхимы.

Течение острого ГН у детей и взрослых (особенно пожилых) больных существенно различается. У взрослых значительно чаще наблюдаются одышка, застойные явления в лёгких, олигурия, массивная протеинурия, азотемия и смерть в остром периоде болезни. Плохой прогноз может быть связан с сопутствующими диабетом, сердечно-сосудистыми и печёночными заболеваниями или с тяжестью самой болезни почек.

Таблица 11-3. Клинические проявления ОПСГН

Симптомы	Частота, %
Отёки	85
Макрогематурия	30
Боли в пояснице	5
Олигурия (преходящая)	50
Гипертензия	60–80
Нефротический синдром	5

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Всегда выявляются патологические изменения в моче. Обязательно присутствуют гематурия и протеинурия, обычно имеются цилиндры. В свежесобранных образцах мочи часто обнаруживают эритроцитарные цилиндры, а с помощью фазово-контрастной микроскопии можно выявить дизморфные («изменённые») эритроциты, указывающие на клубочковое происхождение гематурии. Также часто присутствуют клетки эпителия канальцев, гранулярные и пигментные цилиндры, лейкоциты. У больных с тяжёлым экссудативным ГН иногда обнаруживают лейкоцитарные цилиндры. Протеинурия — характерный признак ОПСГН; однако нефротический синдром в начале болезни имеется только у 5% больных. Иногда транзиторное нарастание протеинурии отмечают через 1–2 нед болезни по мере восстановления скорости КФ.

Лабораторные изменения при ОПСГН

Моча: белок, эритроциты, цилиндры.
Клубочковая фильтрация: в начале снижена у части больных.
(↑ креатинина сыворотки ≥2 мг% в 25% случаев).
Антистрептококковые АТ:

- у больных с фарингитом > 95%;
- у больных с инфекцией кожи — 80%;
- ложноположительные результаты — 5%;
- ранняя антибактериальная терапия подавляет антительный ответ.

CH50 и/или C3, C4: снижение уровней > 90%.
Гипергаммаглобулинемия — 90%.
Поликлональная криоглобулинемия — 75%.

Концентрация креатинина сыворотки обычно повышена (приблизительно у 25% больных — более 2 мг/дл), хотя у некоторых остаётся в пределах верхней границы нормы. Скорость КФ вначале почти всегда снижена, но по мере разрешения болезни возвращается к нормальным значениям.

В первые 2 нед активности нефрита уровнь С3 и СН50 снижен более чем у 90% больных, С4 обычно остаётся нормальным или иногда слегка снижен; выраженное его снижение указывает на наличие другой болезни (мезангиокапиллярный ГН, волчаночный нефрит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия). Уровень пропердина обычно низкий и отражает заинтересованность альтернативного пути активации комплемента. В большинстве случаев показатели комплемента возвращаются к норме к 4-й неделе, но иногда это затягивается до 3 мес. С3-нефритический фактор отсутствует или выявляется в низкой концентрации, высокое и стойкое повышение его концентрации более характерно для мезангиокапиллярного ГН.

У 90% больных имеется гипергаммаглобулинемия, у 75% — поликлональная преходящая криоглобулинемия.

АТ к внеклеточным продуктам стрептококка: антистрептолизин-О, антигиалуронидаза, антистрептокиназа, антиникотинамидадениндинуклеотидаза (анти-НАД) и анти-ДНКаза В выявляются более чем у 95% больных с фарингитом и у 80% больных с наличием кожной инфекции. Титры антистрептолизина-О, анти-ДНКазы В, анти-НАД и антигиалуронидазы обычно повышаются после фарингита, в то время как анти-ДНКазы В и антигиалуронидазы — чаще после кожной инфекции. Эти тесты для стрептококковой инфекции достаточно специфичны: ложноположительные результаты составляют не более 5%. Поскольку распространённость стрептококковой инфекции среди детей довольно высока, повышенные титры указывают прежде всего на наличие у больных стрептококковой инфекции, а не на наличие нефрита. Титры этих АТ повышаются через 1 нед после начала инфекции, достигают пика через 1 мес и постепенно в течение нескольких месяцев возвращаются к своему исходному уровню, который был до болезни. АТ против М-протеинов являются типоспецифичными и свидетельствуют об иммунитете к определённым штаммам. Они обнаруживаются через 4 нед после начала инфекции и сохраняются в течение нескольких лет. Раннее лечение антибиотиками часто обрывает развитие антительного ответа как к внеклеточным продуктам, так и к М-белкам стрептококка. Поэтому отрицательные результаты исследования на антистрептококковые АТ у больных, которые ранее получали антибиотики, не исключает диагноза перенесённой стрептококковой инфекции.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз ОПСГН достаточно благоприятный. У детей он очень хороший, прогрессирование в терминальную ХПН происходит менее чем в 2% случаев. У взрослых прогноз хороший, но у некоторых могут быть признаки неблагоприятного течения болезни:

- быстропрогрессирующая почечная недостаточность;
- большое количество полулуний в почечном биоптате;
- неконтролируемая АГ.

Смерть в острый период или ТПН отмечаются менее чем у 2% больных. Это связано с благоприятным естественным течением болезни и с современными возможностями лечения осложнений ОПСГН. У детей прогноз лучше, чем у взрослых. Прогноз хуже у больных старше 40 лет с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью и экстракапиллярным ГН. Заметных различий в исходах между спорадическими и эпидемическими формами, по-видимому, нет. Персистирующие изменения в моче и морфологической картине наблюдаются довольно часто и могут сохраняться в течение нескольких лет. В большинстве крупных исследований хорошо доказанных случаев ОПСГН эти изменения, в конце концов, разрешаются и частота развития ХПН крайне невелика. Всё же в одном исследовании (Baldwin и соавт.) у значительного процента больных через многие годы после эпизода острого ГН развилась стойкая АГ и/или ТПН. В этой работе не удалось установить, с чем была связана прогрессирующая почечная недостаточность — с развитием нефросклероза из-за плохого контроля АД или же из-за скрыто нараставшего склеротического процесса в почечных клубочках.

Минимальные изменения клубочков

Минимальные изменения клубочков (липоидный нефроз) при световой микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании не выявляются. Лишь при электронной микроскопии обнаруживают слияние ножковых отростков эпителиальных клеток (подоцитов), что и считают основной причиной протеинурии при этой форме ГН (рис. 11-9, см. цветную вклейку).

Согласно одной из гипотез патогенеза, основное значение имеет фактор, повышающий клубочковую сосудистую проницаемость, продуцируемый Т-лимфоцитами.

Эта морфологическая форма наблюдается чаще у детей, причём у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек, но встречается и у взрослых, в том числе пожилого возраста. Так, в наблюдениях A. Davison (1996) среди 317 больных с НС старше 60 лет у 11% были минимальные изменения клубочков.

Часто заболевание развивается после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций (пищевая аллергия, укусы насекомых, лекарства, вакцинация) и нередко сочетается с атопическими болезнями, аллергическими расстройствами (астма, экзема, непереносимость молока, поллинозы). Иногда ему предшествуют и другие инфекции. Роль стрептококка не доказана, титры антистрептококковых АТ иногда более низкие, чем у здоровых лиц. Описаны отдельные случаи связи с неопластическими заболеваниями (лимфомы, рак кишечника, лёгких и др.), но более редкие, чем при мембранозной нефропатии. Известны семейные случаи, чаще у сиблингов, что говорит о возможности генетической предрасположенности.

У большинства больных отмечается нефротический синдром — с массивной протеинурией, выраженными отёками, анасаркой, резкой гипоальбуминемией, гиповолемией, очень выраженной липидемией; у детей часто развивается асцит, иногда сопровождающийся болью в животе. При резкой гиповолемии возможно развитие нефротического криза с болями в животе

и кожной эритемой и сердечно-сосудистого шока с циркуляторной недостаточностью, холодными конечностями.

У детей младшего возраста «минимальные изменения» наблюдаются в 80–90% всех случаев НС, у подростков — в 50%, у взрослых — в 10–20%. У ребёнка в возрасте до 10 лет, у которого имеется НС с селективной протеинурией и нет гематурии, гипертензии, азотемии и не снижен уровень комплемента, «минимальные изменения» настолько вероятны, что нет необходимости делать биопсию почки.

Однако такой изолированный НС (в его «чистом» виде) наблюдается не всегда: у 20–25% больных выявляют умеренную эритроцитурию, у 10% детей и 30–35% взрослых — диастолическую гипертензию. У 47% взрослых с минимальными изменениями клубочков имеется артериальная гипертензия, у 33% — преходящая микрогематурия, у 96% — гипертриглицеридемия, у 41% — преходящая гиперурикемия; соотношение мужчин и женщин — 1:1,4.

В редких случаях развивается задержка азотистых шлаков или даже ОПН, в основе которой могут быть тяжёлая гиповолемия, внутринефронная закупорка белковыми преципитатами, выраженное спаяние подоцитов с закрытием щелей в базальной мембране, тяжёлый отёк интерстиция, гиперкоагуляция.

СОЭ резко ускорена. Во время обострений уровень IgG обычно снижен, может быть повышен уровень IgE или IgM, фибриногена. Уровень С3-комплемента в норме, а иногда повышен.

Именно при этой форме наиболее эффективна кортикостероидная терапия, приводящая нередко за 1 нед к исчезновению отёков. В дальнейшем болезнь может принимать рецидивирующее течение с развитием стероидной зависимости, однако ХПН развивается редко.

Среди осложнений наиболее тяжёлые — гиповолемический шок, нефротические кризы, тромбозы, тяжёлые инфекции. В прошлом — до применения антибиотиков и глюкокортикоидов — эти осложнения приводили к смерти в первые 5 лет болезни более 60% детей. В настоящее время прогноз довольно благоприятный, несмотря на возможность рецидивов и осложнений: 5-летняя выживаемость составляет 95% и выше.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Морфологически характеризуется сегментарным гломерулосклерозом (склерозируются отдельные сегменты клубочков) части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале болезни интактны. При иммуногистохимическом исследовании выявляют IgM (рис. 11-10, см. цветную вклейку). Нередко этот морфологический тип изменений трудно отличить от «минимальных изменений» клубочка; обсуждаются возможности перехода «минимальных изменений» в фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Существует мнение, разделяемое не всеми авторами, что это — разной тяжести варианты или разные стадии одного и того же заболевания, объединяемые термином «идиопатический нефротический синдром».

Как и при минимальных изменениях клубочков, при ФСГС основной патологией является поражение эпителиальных клеток (подоцитов), выявляемое лишь при электронной микроскопии, и обсуждается возможная

роль тех же факторов, ответственных и за сосудистую проницаемость, и за «подоцитоз». Однако при ФСГС изменения подоцитов, которые не способны к репликации, постепенно приводят к развитию склероза. Подтверждением возможной роли циркулирующего патологического фактора может служить описание женщины со стероидрезистентным ФСГС, которая родила двоих детей с протеинурией и гипоальбуминемией: у обоих детей протеинурия и нефротический синдром исчезли соответственно через 2 и 3 нед после рождения.

ФСГС — весьма редкий вариант ГН, наблюдается у 5–10% взрослых больных с ХГН (по данным нашей клиники, за последние 20 лет — у 6%). Клинически характеризуется НС (в наших наблюдениях НС отмечался у 91 из 135 больных, т.е. в 67% случаев) или персистирующей протеинурией, у большинства больных сочетается с гематурией (хотя макрогематурия редка), у половины — с артериальной гипертензией. Наблюдается у 15–20% больных с НС, чаще у детей, у которых ФСГС является наиболее частой причиной стероидрезистентного НС.

Несмотря на умеренные морфологические изменения, течение болезни прогрессирующее, полные ремиссии наблюдаются редко. Прогноз серьёзный, особенно при НС; это один из наиболее неблагоприятных вариантов ГН, довольно редко отвечающий на активную иммунодепрессивную терапию. Спонтанные ремиссии крайне редки. У взрослых 5-летняя выживаемость составляет 70–73%. Если вообще у взрослых это весьма редкий вариант нефрита, то среди больных ТПН его доля значительно возрастает. Так, по данным USRDS (регистр больных с ТПН в США), опубликованным в 1998 г., среди 12 970 больных с известной морфологической формой ГН, которые получали заместительную почечную терапию в 1992–1996 гг., у 6497 (50%) был ФСГС.

Прогноз ухудшают следующие факторы:

- наличие НС;
- выраженная гематурия;
- АГ;
- тяжёлая гиперхолестеринемия;
- отсутствие ответа на терапию.

В наших наблюдениях 10-летняя выживаемость больных с ФСГС с НС (91) составила 50%, а без НС (44) — 90%. По данным литературы установлено, что ТПН развивается через 5 лет у 55% больных, не ответивших на терапию при первом поступлении и лишь у 3% ответивших. Среди морфологических признаков на плохой прогноз указывают развитие склероза в области рукоятки клубочка, тяжёлые изменения канальцев, интерстиция и сосудов, а также гипертрофию клубочков. Размер клубочков хорошо предсказывает почечную выживаемость и ответ на стероиды.

Выделяют и особую морфологическую форму ФСГС с крайне неблагоприятным прогнозом — коллапсирующую гломерулопатию, при которой отмечают спадение (коллапс) клубочковых капилляров, а также выраженную гипертрофию и гиперплазию эпителиальных клеток, микрокисты канальцев, дистрофию эпителия канальцев, отёк интерстиция. Такая же картина описана при ВИЧ-инфекции и злоупотреблении героином. Клиника характеризуется тяжёлым НС, ранним повышением креатинина сыворотки.

Иногда отмечаются недомогание и лихорадка, в связи с чем обсуждается возможность вирусной этиологии.

ФСГС довольно часто рецидивирует в трансплантате — примерно у 1/4 больных, чаще у детей. Описаны семейные случаи ФСГС, для которых характерны прогрессирующее течение, резистентность к стероидной терапии и рецидивы ФСГС после трансплантации.

Проблема ФСГС осложняется тем, что такие же морфологические изменения возможны и при других патологических состояниях — при рефлюкс-нефропатии, снижении массы почечной паренхимы (например, в ремнантной почке — после удаления в эксперименте $^5/_6$ функционирующей паренхимы), патологическом ожирении, генетических, метаболических (липиды, глюкоза) нарушениях, действии гемодинамических факторов (артериальная гипертензия, ишемия, гиперфильтрация) и др.

Мембранозный гломерулонефрит (мембранозная нефропатия)

Характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков, связанным с диффузным субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением ГБМ. Клеточной пролиферации нет или она минимальна (рис. 11-11, см. цветную вклейку). Антиген, ответственный за образование ИК при первичной мембранозной нефропатии, не известен.

Частота мембранозной нефропатии среди всех морфологических типов нефрита составляет, по данным различных авторов, 3–15%. По данным P. Zucchelli и S. Pasquali (1998), среди 4060 биопсий, выполненных в течение 25 лет, мембранозная нефропатия была найдена в 319 случаях (7,8%).

Развивается в любом возрасте, чаще у взрослых (особенно в возрасте 30–50 лет), чем у детей. У мужчин бывает чаще, чем у женщин, и протекает тяжелее. У взрослых мембранозная нефропатия — самая частая причина НС (20–40% случаев), у детей с НС наблюдается менее чем в 1% случаев.

У большинства больных основным клиническим признаком является НС, реже протеинурия без НС. У 25–40% больных возможна микрогематурия. Макрогематурия и гипертензия в начале заболевания наблюдаются редко, в дальнейшем гипертензия развивается у 20–50% больных. Содержание сывороточного комплемента почти всегда в норме, редко снижено (например, в случаях, этиологически связанных с вирусным гепатитом В или с СКВ).

При этом типе нефрита часто (у 30–35% больных) удаётся установить связь с известными антигенами — HBV, опухолевыми, лекарственными (табл. 11-4).

В связи с этим в клинической практике следует особенно тщательно обследовать больных с мембранозной нефропатией с целью возможного выявления в первую очередь опухоли (особенно лёгких, почек), инфицирования вирусами гепатита и др.

Другой особенностью является частая связь с различными системными и другими заболеваниями: СКВ, аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шегрена, СД, псориазом и др.

У больных с мембранозной нефропатией с НС чаще, чем при других морфологических вариантах ГН, развиваются тромботические осложнения.

R.C. Atkins и R. Bellomo (1993) на основе своих наблюдений и данных литературы приводят следующие цифры частоты тромбозов у больных с мембранозной нефропатией: тромбоз почечных вен — у 29%, лёгочные эмболии — у 17% и глубокие тромбозы конечностей — у 17%.

Таблица 11-4. Наиболее частые причины мембранозной нефропатии

Инфекции	Опухоли	Лекарственные средства
Гепатит В, С	Рак почки, лёгких, кишечника	D-пеницилламин
Малярия	Лимфомы	Препараты золота
Туберкулёз	Хронический лимфолейкоз	Каптоприл
Шистосомоз		НПВС
Филяриоз		
Сифилис		
Эхинококкоз		

Течение относительно благоприятное (особенно у женщин), возможны спонтанные ремиссии. Почечная недостаточность развивается лишь у 50% больных. S. Hogan и соавт. (1995) на основе метаанализа многочисленных опубликованных сообщений приводят следующую частоту повторного развития ТПН: 14% — через 5 лет, 35% — через 10 лет и 41% — через 15 лет. Факторами, отрицательно влияющими на прогноз, являются следующие: мужской пол; возраст старше 50 лет; выраженный НС; протеинурия более 10 г/сут; артериальная гипертензия; раннее повышение креатинина сыворотки (в первые 3–5 лет); выраженные тубулоинтерстициальные изменения; отсутствие ремиссий (спонтанных или после лечения).

Мембранозная нефропатия рецидивирует в трансплантате примерно у 10% больных, а также может развиться в трансплантате почки de novo.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

Характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием (рис. 11-12, см. цветную вклейку). Это достаточно частый морфологический тип ГН, отвечающий (в отличие от предыдущих вариантов) всем критериям ГН как иммуновоспалительного заболевания. Клинически характерны протеинурия, гематурия, в части случаев — НС, артериальная гипертензия. Течение относительно благоприятное. В наших ранних наблюдениях 10-летняя выживаемость (до наступления ТПН) составила 81%. В настоящее время наблюдается тенденция к выделению различных клинико-морфологических вариантов в зависимости от класса иммуноглобулинов, преобладающих в клубочковых депозитах.

IgA-НЕФРОПАТИЯ

Основное место среди вариантов мезангиопролиферативного ГН занимают ГН с отложением в клубочках иммуноглобулина А — IgA-нефрит, IgA-нефропатия (IgA-Н), болезнь Берже (рис. 11-13, см. цветную вклейку). Описана была J. Berger и соавт. в 1967 г как рецидивирующая доброкачественная гематурия. В последующие годы при длительном наблюдении установлено, что у 20–50% взрослых больных со временем ухудшается фун-

кция почек. Сейчас рассматривается как персистирующая или медленно прогрессирующая болезнь.

В настоящее время рамки IgA-Н значительно расширяются. В эту группу ряд исследователей относят и другие типы нефрита, при которых в клубочках выявляют IgA. В то же время термины «IgA-нефрит» или чаще «IgA-нефропатия» постепенно начинают заменять термином «Мезангиопролиферативный ГН», хотя упоминается, что IgA-Н относится к большой группе мезангиопролиферативных нефритов, куда входят и ГН с отложениями С3 и IgG, а также ГН с депозитами IgM.

Проблема осложняется и неясностью взаимоотношений IgA-Н с геморрагическим васкулитом (пурпура Шёнлейна–Геноха), при котором также повышено содержание IgA в сыворотке, и в почках находят депозиты IgA, в связи с чем допускают, что IgA-Н является моноорганной формой геморрагического васкулита.

Частота IgA-нефрита среди других типов ГН составляет примерно 30% в Азии и 10–12% в Европе и Австралии. В некоторых странах (Япония) IgA-нефрит стал преобладать (25–50%) среди всех случаев хронического ГН. По данным нашей клиники, он выявлен в 12,7% среди 1218 морфологически подтверждённых случаев ГН (8,5% всех биопсий).

Этиология и патогенез IgA-Н интенсивно изучаются. Одна из гипотез предполагает аномальное гликозилирование IgA, что ведёт к его отложению в клубочках и вызывает активацию лейкоцитов и каскад воспаления.

Как возможные этиологические факторы обсуждаются вирусные (и другие инфекционные), пищевые и эндогенные антигены. Среди вирусов изучают возможную роль респираторных вирусов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр. УВЧ-облучение миндалин (возможно, стимулирующее ОРВИ) вызывает ухудшение анализов мочи, особенно у тех больных, у которых в анамнезе была макрогематурия.

Имеются сообщения об этиологической роли микотоксина. Считают, что микотоксин, поступая в кишечник и нарушая функцию иммунной системы слизистой оболочки, может быть причиной IgA-Н у людей.

Среди пищевых антигенов у некоторых больных доказана роль глютена. В сыворотке больных IgA-Н повышены титры IgA-АТ к глиадину и другим пищевым белкам. Возможна роль эндогенных антигенов, в том числе хитшоковых белков.

Имеют значение и генетические факторы. Описаны ассоциации между IgA-нефритом и HLA-BW35, а также с HLA-DR4-антигеном. Возможны семейные случаи. Имеются указания на связь прогрессирования IgA-Н с полиморфизмом гена АПФ.

Поражение почек характеризуется очаговым или диффузным мезангиопролиферативным ГН или другими типами пролиферативного ГН. В настоящее время имеется тенденция относить к IgA-Н и другие морфологические типы ГН с отложением в почках IgA (см. рис. 11-12). Морфологически активность IgA-Н оценивается по тем же признакам, что и активность других морфологических типов.

Заболевание развивается в молодом возрасте, чаще у мужчин. У 50% больных наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях в первые дни или даже часы болезни («синфарингитная макрогематурия»), реже после других заболе-

ваний, вакцинации или тяжёлой физической нагрузки. Нередко макрогематурия сопровождается неинтенсивными тупыми болями в пояснице, транзиторной гипертензией, иногда лихорадкой. Эпизоды макрогематурии могут быть с преходящей олигурической ОПН, предположительно вызванной закупоркой канальцев эритроцитарными цилиндрами. В большинстве случаев эти эпизоды проходят бесследно, однако описаны больные, у которых после ОПН функция почек полностью не восстанавливалась.

У других больных IgA-нефрит протекает латентно, с микрогематурией, часто с небольшой протеинурией. У 15–50% больных (чаще старшего возраста и/или с микрогематурией) в поздних стадиях может присоединиться НС (в наших наблюдениях у 25% больных), у 30–35% — артериальная гипертензия. Среди наших больных с микрогематурией нередко отмечались системные признаки: артралгии, миалгии, синдром Рейно, полинейропатия, гиперурикемия.

В сыворотке крови у 35–60% больных повышено содержание IgA, преобладают его полимерные формы. Степень повышения IgA не отражает клинического течения болезни и не влияет на прогноз. В сыворотке выявляют также высокие титры IgA-содержащих иммунных комплексов, которые в части случаев содержат АТ против бактериальных, вирусных и пищевых антигенов. Комплемент сыворотки обычно в норме.

Дифференциальную диагностику проводят с мочекаменной болезнью, опухолями почек, с IgA-нефритом при геморрагическом васкулите и хроническом алкоголизме, с синдромом Альпорта, болезнью тонких базальных мембран.

Болезнь тонких базальных мембран (доброкачественная семейная гематурия) — заболевание с хорошим прогнозом, протекающее с микрогематурией; обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу; депозитов IgA в почках нет; для окончательного подтверждения диагноза необходимо измерение при электронной микроскопии толщины ГБМ, которая составляет при болезни тонких мембран 191 нм, а при IgA-Н — 326 нм.

Течение IgA-Н относительно благоприятное, особенно у больных с макрогематурией. Почечная недостаточность развивается через 10–15 лет у 15–30% больных, прогрессирует медленно.

Факторы, ухудшающие прогноз при IgA-нефропатии:

- выраженная микрогематурия;
- выраженная протеинурия;
- артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- тяжесть морфологических изменений (склероз клубочков, интерстиция);
- отложение IgA в стенках периферических сосудов;
- мужской пол;
- более старший возраст в начале болезни.

L. Frimat и соавт. (1997) в проспективном исследовании выделили 3 основных клинических фактора плохого прогноза: мужской пол, уровень суточной протеинурии выше 1 г и уровень креатинина сыворотки более 150 ммоль/л.

IgA-Н часто рецидивирует в трансплантате, у 50% реципиентов — в течение 2 лет. Однако при пересадке трупной почки выживаемость трансплан-

тата лучше, чем при других болезнях почек. Не рекомендуется трансплантация от HLA-одинаковых сиблингов.

Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит

Вариант ГН с прогрессирующим течением весьма редкий. Морфологически характерны пролиферация мезангиальных клеток, создающая дольчатость клубочков («лобулярный нефрит»), и утолщение или двухконтурность стенки капилляров — за счёт проникновения в них (интерпозиции) мезангиальных клеток (рис. 11-14, см. цветную вклейку). По расположению и характеру электронно-плотных депозитов выделяют три (иногда и четыре) типа мезангиокапиллярного нефрита, которые идентичны клинически и несколько различаются по лабораторным данным и результатам трансплантации. Чаще встречаются I и II типы. При I типе иммунные депозиты локализуются под эндотелием и в мезангиальной области клубочков (субэндотелиальный или классический мезангиокапиллярный ГН), при II типе («болезни плотных депозитов») особые осмиофильные электронно-плотные депозиты неясной природы располагаются внутри базальной мембраны.

Частота среди других типов ГН в 70-х годах составляла 10–20%; в последние годы в странах Европы и Северной Америки мезангиокапиллярный ГН стал встречаться реже (5–6%).

Среди причин выделяют вирусные и бактериальные инфекции. Нередко мезангиокапиллярный ГН I типа развивается при инфицировании HBV, но в последнее время особое внимание обращают на связь мезангиокапиллярного ГН I типа с HCV. У 50–60% больных мезангиокапиллярным ГН I типа, инфицированных HCV, выявляют криоглобулины. Описаны случаи, связанные со стрептококковой инфекцией, инфекционным эндокардитом, а также с развитием мезангиокапиллярного ГН при шистосомозе, лёгочном туберкулёзе, малярии.

Наряду с идиопатической формой мезангиокапиллярный гломерулонефрит выявляют при СКВ, смешанной криоглобулинемии, синдроме Шегрена, неспецифическом язвенном колите, саркоидозе, лимфомах, неоплазмах и др.

В развитии мезангиокапиллярного ГН определённую роль могут играть генетические факторы. Описаны семейные случаи болезни у сиблингов, а также в нескольких поколениях.

Особенностью мезангиокапиллярного ГН является гипокомплементемия со снижением уровня C3- и/или C4-компонентов, которую особенно часто выявляют при II типе. Гипокомплементемия обусловлена нарушением синтеза и катаболизма комплемента, а также наличием в сыворотке крови особого иммуноглобулина — C3-нефритического фактора, направленного против C3-конвертазы.

Мезангиокапиллярный ГН (чаще II типа) сочетается иногда с парциальной липодистрофией (заболеванием, которое также протекает с гипокомплементемией).

Заболевают несколько чаще мужчины молодого возраста, а также дети (возраст моложе при I типе). У пожилых встречается редко.

Клиническая картина одинакова при всех морфологических вариантах: характерны гематурия (у 10–20% преходящая макрогематурия), выражен-

ная протеинурия и НС (нередко с элементами остронефритического), снижение функции почек. Мезангиокапиллярный ГН является причиной 10% случаев НС у взрослых и 5% у детей. Артериальная гипертензия наблюдается часто, иногда бывает тяжёлой. Сочетание НС с гематурией и гипертензией всегда должно настораживать в отношении возможности мезангиокапиллярного нефрита. Возможна анемия (которую связывают с наличием активированного комплемента на поверхности эритроцитов). При II типе описывают своеобразную ретинопатию (диффузные двусторонние симметричные поражения жёлтого цвета).

Заболевание нередко начинается с острого нефритического синдрома с внезапным развитием гематурии, выраженной протеинурии, отёков и гипертензии; в этом случае ошибочно ставят диагноз острого нефрита. Почти у 1/3 пациентов болезнь может проявиться быстропрогрессирующей почечной недостаточностью с наличием в почечном биоптате «полулуний».

Из-за частого сочетания мезангиокапиллярного ГН с инфекциями и системными заболеваниями в каждом случае необходим тщательный поиск сопутствующей патологии.

Течение процесса неуклонно прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит — одна из самых неблагоприятных форм; при отсутствии лечения терминальная почечная недостаточность развивается через 10 лет почти у 50%, через 20 лет — у 90% больных. По данным J.St. Cameron и соавт. (1983), 10-летняя выживаемость больных с НС составляла 40%, больных без НС — 85%. Как особую черту течения мезангиокапиллярного ГН отмечают «ступенчатое» прогрессирование и относительно внезапное ухудшение функции почек у отдельных больных. Клинически плохими прогностическими признаками являются наличие НС, диастолической гипертензии, снижение функции почек и выявление серологических признаков HCV- и HBV-инфекции. Уровень комплемента не имеет прогностического значения. Мезангиокапиллярный ГН, особенно II типа, часто рецидивирует в трансплантате.

Экстракапиллярный (быстропрогрессирующий) гломерулонефрит

Экстракапиллярный ГН (ЭКГН) — это наличие более чем в 50% клубочков экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний, клинически проявляется БПГН. *Быстропрогрессирующий гломерулонефрит* (*БПГН*) рассматривают как ургентную нефрологическую ситуацию, требующую срочных диагностических и лечебных мероприятий. БПГН клинически характеризуется остронефритическим синдромом с быстропрогрессирующей (в течение нескольких недель или месяцев) почечной недостаточностью. Частота БПГН составляет 2–10% всех форм ГН, регистрируемых в специализированных нефрологических стационарах.

ПАТОГЕНЕЗ

«Полулуния» являются следствием выраженного повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянского–Боумена. Клеточный состав «полулуний» представлен в основном пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками и макрофагами (рис. 11-15, см. цветную вклейку). Эволюция полулуний — обратное развитие или

фиброз — зависит от степени накопления макрофагов в пространстве капсулы Шумлянского–Боумена и её структурной целостности. Преобладание в клеточных полулуниях макрофагов сопровождается разрывом капсулы, последующим поступлением из интерстиция фибробластов и миофибробластов, синтезом этими клетками матриксных белков: коллагенов I и III типов, фибронектина, что ведёт к необратимому фиброзу полулуний. Важная роль в регуляции процессов привлечения и накопления макрофагов в полулуниях отводится хемокинам — моноцитарному хемоаттрактантному протеину типа 1 и макрофагальному воспалительному протеину-1α (MIP-1α). Высокая экспрессия этих хемокинов в местах формирования полулуний с высоким содержанием макрофагов обнаруживается при БПГН с наиболее тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом.

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТИПЫ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

В зависимости от ведущего механизма повреждения, клинической картины и лабораторных показателей в настоящее время выделены три основных *иммунопатогенетических типа* БПГН (рис. 11-16, см. цветную вклейку). В табл. 11-5 представлены иммунопатологические критерии, определяющие каждый из этих типов БПГН: тип свечения АТ в почечном биоптате и наличие повреждающего фактора (АТ к БМК, ИК, ANCA) в сыворотке больного.

Таблица 11-5. Характеристика иммунопатогенетических типов ЭКГН

Патогенетический тип ЭКГН	ИФ-микроскопия почечной ткани (тип свечения)	Сыворотка		
		анти-БМК	комплемент (снижение уровня)	ANCA
Тип I	Линейное	+	–	–
Тип II	Гранулярное	–	+	–
Тип III	–	–	–	+

Тип I («антительный», «анти-БМК-нефрит»)

Обусловлен повреждающим действием АТ к БМК. Существует как изолированная (идиопатическая) болезнь почек или как заболевание с поражением лёгких и почек (синдром Гудпасчера). Характеризуется «линейным» типом свечения АТ в почечном биоптате и наличием циркулирующих АТ к БМК в сыворотке крови (рис. 11-17, см. цветную вклейку).

Тип II («иммунокомплексный»)

Вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется «гранулярный» тип свечения, в сыворотке анти-БМК и ANCA отсутствуют. Наиболее характерен для БПГН, связанных с инфекциями (постстрептококковый БПГН), криоглобулинемией, СКВ.

Тип III («малоиммунный»)

Повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, в том числе нейтрофилами и моноцитами, активированными ANCA. Свечение иммунных реактантов (иммуноглобулины, комплемент) в биоптате отсутствует или

незначительно (*pauci-immune*, «малоиммунный» ГН), в сыворотке выявляются ANCA, направленные к протеиназе-3 или миелопероксидазе (рис. 11-18, см. цветную вклейку). Этот тип ЭКГН — проявление ANCA-ассоциированного васкулита (микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера) — его локально-почечного или системного варианта.

Среди всех типов БПГН более половины (55%) приходится на ANCA-ассоциированный БПГН (III тип), два других типа БПГН (I и II) распределяются примерно поровну (20% и 25%).

По наличию тех или иных серологических маркёров (и их комбинации) можно предположить тип свечения в почечном биоптате и, соответственно, механизм повреждения — патогенетический тип БПГН (табл. 11-6), что важно учитывать при выборе программы лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинический синдром БПГН включает в себя два компонента: остронефритический синдром (синдром острого нефрита) и быстропрогрессирующую почечную недостаточность, которая по темпам потери функции почек занимает промежуточное положение между ОПН и ХПН, т.е. подразумевает развитие уремии в пределах года с момента первых признаков болезни. Таким темпам прогрессирования соответствует удвоение уровня креатинина сыворотки за каждые 3 мес болезни. Однако часто фатальная потеря функции происходит всего за несколько (1–2) недель, что соответствует критериям ОПН.

ДИАГНОСТИКА

При выявлении синдрома БПГН необходимо исключить состояния, которые внешне напоминают (имитируют) БПГН, но имеют другую природу и поэтому требуют иного терапевтического подхода. Выделяют три группы заболеваний:

- нефриты — острый постинфекционный и острый интерстициальный; как правило, с благоприятным прогнозом, при которых только в части случаев применяются иммунодепрессанты;
- острый канальцевый некроз со своими закономерностями течения и лечения;
- группа сосудистых болезней почек, объединяющих поражение сосудов разного калибра и разной природы (тромбозы и эмболии крупных сосудов почек, склеродермическую почку, тромботические микроангиопатии). В большинстве случаев эти состояния можно исключить клинически. С другой стороны, особенности внепочечной симптоматики могут указать на наличие болезни, при которой часто развивается БПГН (СКВ, системный васкулит, лекарственная реакция).

ЛЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

При лечении больных ГН перед клиницистом стоят задачи:

- оценить, насколько велики активность и вероятность прогрессирования нефрита и оправдывают ли они риск применения тех или иных терапевтических воздействий;

- добиться обратного развития поражения почек (в идеале — полного выздоровления);
- остановить прогрессирование нефрита или хотя бы замедлить темп нарастания почечной недостаточности.

ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Обратное развитие почечного поражения может быть достигнуто в первую очередь путём этиологического подхода к лечению ГН, однако такой подход возможен лишь у немногих больных. Этиологическим лечением является применение антибиотиков при постстрептококковом нефрите и нефрите, связанном с подострым инфекционным эндокардитом; противовирусных препаратов при вирус-ассоциированном ГН; специфическое лечение сифилитического и малярийного, паратуберкулёзного нефрита с освобождением от ИК и полным излечением; удаление опухоли при паранеопластическом НС; прекращение приёма соответствующего препарата, вызвавшего лекарственный нефрит; стойкое воздержание при алкогольном нефрите, исключение аллергизирующих факторов при атопическом нефрите.

Возможность обратного развития при своевременном устранении этиологического фактора вполне реальна, о чём свидетельствуют наши наблюдения за больными нефритом, обусловленным подострым инфекционным эндокардитом, паранеопластическим нефритом, паратуберкулёзным IgA-нефритом и др.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Привести к обратному развитию ГН, остановить или замедлить его прогрессирование могут методы патогенетической терапии, направленные на те или иные звенья патогенеза: иммунные процессы, воспаление, внутрисосудистую коагуляцию. В определённой степени к патогенетической относится и антигипертензивная терапия, а в отдельных случаях — и диуретическая терапии.

Большая часть средств патогенетической терапии нефритов (глюкокортикоиды, цитостатики, в том числе селективные, гепарин*, плазмаферез) имеет широкий диапазон действия, вмешивается в гомеостатические процессы, нередко вызывает тяжёлые осложнения, что позволяет называть их методами «активной» или «агрессивной» терапии нефритов. Назначение активной терапии показано на тех этапах нефрита, когда очевидна роль иммуновоспалительных процессов или процессов внутрисосудистой коагуляции в прогрессировании заболевания.

Комплексная оценка клинических проявлений и морфологической картины болезни — оптимальный подход к определению степени активности процесса и выраженности нефросклероза.

Общие положения, которыми следует руководствоваться в такой ситуации:

- при высокой активности ГН, прежде всего ГН с НС, иммуносупрессивная терапия необходима. Лишь при наличии противопоказаний к активной терапии или невозможности её проведения по каким-либо причинам ограничиваются симптоматическим лечением, а также назначением ингибиторов АПФ и статинов;
- при впервые возникшем НС, особенно без гематурии и гипертензии, показано лечение глюкокортикоидами. При последующих рецидивах

лечение начинают с глюкокортикоидов (если первый эпизод лечения глюкокортикоидами был эффективен), затем назначают цитостатики или циклоспорин;
- при прогрессирующих формах нефрита (с быстрым нарастанием уровня креатинина) назначают большие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков внутрь и/или в виде пульсов;
- при латентном нефрите с протеинурией >1 г/сут показаны ингибиторы АПФ;
- в отношении гематурических форм единой тактики нет (см. «Лечение IgA-нефропатии»).

В настоящее время для лечения нефритов применяют следующие группы ЛС: глюкокортикоиды, цитостатики, ингибиторы АПФ, антикоагулянты, антиагреганты, гиполипидемические препараты; в некоторых ситуациях большое значение имеет метод «механической» иммуносупрессии — плазмаферез.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды в течение нескольких десятилетий остаются одним из основных средств патогенетической терапии нефритов.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Глюкокортикоиды обладают одновременно и противовоспалительным, и иммунодепрессивным действием, вмешиваясь, с одной стороны, в функцию всех воспалительных клеток и образование гуморальных факторов воспаления, а с другой — в иммунный ответ, причём больше в клеточный, чем в гуморальный.

Основными механизмами действия глюкокортикоидов, приводящими к подавлению воспалительной реакции и иммунного ответа, являются:
- перераспределение клеток воспаления и иммунной системы из кровотока в другие органы иммунной системы, что уменьшает их поступление в очаг воспаления и тем самым тормозит развитие воспалительной реакции;
- подавление продукции многих медиаторов, участвующих в реализации и персистенции иммунного ответа и воспаления (цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, активные радикалы кислорода, протеолитические энзимы и т.д.), а также снижение чувствительности к этим медиаторам воспалительных и иммунных клеток (подавление синтеза мембранных рецепторов для цитокинов, повышение продукции антагонистов рецепторов и т.д.).

Влияние на воспалительную реакцию. Глюкокортикоиды вмешиваются во все стадии воспалительного ответа. Степень противовоспалительной активности глюкокортикоидов связана с их концентрацией в местах воспаления, поэтому зависит от дозы и пути введения.

Глюкокортикоиды нарушают прилипание нейтрофилов к эндотелию капилляров, тормозят приток макрофагов, влияют на их функцию, блокируют выделение цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО-α и др.), а также подавляют продукцию макрофагами некоторых протеолитических ферментов (коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена); в то же время глюкокортикоиды тормозят противоопухолевую и антимикробную активность макрофагов.

Кроме того, при внутривенном введении в высоких дозах глюкокортикоиды изменяют химическую структуру БМК с последующим снижением протеинурии.

Влияние на иммунный ответ. У человека глюкокортикоиды вызывают преходящую лимфопению, подавляют представление макрофагами антигена Т-клеткам, активацию Т-лимфоцитов (за счёт снижения продукции IL-2) — хелперных, супрессорных и цитотоксических субпопуляций.

В отличие от Т-клеток В-клетки менее чувствительны к глюкокортикоидам. Влияние глюкокортикоидов на продукцию АТ зависит от дозы: низкие не влияют на неё, высокие же могут снижать уровень иммуноглобулинов (за счёт подавления активности Т-хелперов).

При внутривенном введении в высоких дозах глюкокортикоиды оказывают более выраженное действие на Т-клетки: подавление продукции ряда цитокинов, увеличивающих проницаемость БМК; снижение сосудистой проницаемости, вызванной иммунными комплексами.

С клинических позиций важно помнить: для подавления миграции лейкоцитов в места воспаления и клеточного иммунного ответа требуются более низкие дозы глюкокортикоидов, а для подавления функциональной активности лейкоцитов и гуморального иммунитета — более высокие дозы глюкокортикоидов.

ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ НЕФРИТАХ

Общими показаниями для назначения глюкокортикоидов при нефритах являются:

- выраженная активность почечного процесса;
- наличие НС без выраженной гипертензии и гематурии (морфологически — минимальные изменения клубочков, мезангиопролиферативный и мембранозный нефрит).

Лечение менее перспективно при ФСГС, мезангиокапиллярном ГН и диффузном гломерулосклерозе в исходе любого варианта ГН.

Частные показания при отдельных клинико-морфологических вариантах ГН будут рассмотрены ниже.

МЕТОДЫ (СХЕМЫ) ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕФРИТАХ

Возможны различные способы (режимы) применения глюкокортикоидов при ГН. Для достижения эффективных концентраций глюкокортикоидов в областях иммунного воспаления и отёка в почечной ткани, где кровоток значительно снижен, эффективны 2 способа введения глюкокортикоидов — длительное ежедневное введение высоких и умеренно высоких доз глюкокортикоидов (преднизолон) внутрь и внутривенное введение сверхвысоких доз (так называемые пульсы) глюкокортикоидов (метилпреднизолон или преднизолон).

Ежедневный приём высоких доз преднизолона внутрь. В зависимости от тяжести ГН преднизолон в высоких дозах [1–2 мг/(кг×сут) в течение 1–2 мес] можно давать внутрь в 2–3 приёма (основную часть в утренние часы) или однократно утром. В первом случае, при дробном приёме преднизолона, достигается лучший контроль почечного воспаления, но чаще развиваются и более выражены ближайшие побочные эффекты. Поэтому некоторые

авторы рекомендуют при первой же возможности (клинические признаки улучшения) переводить больного с дробного на однократный приём. Затем при достижении положительного эффекта суточную дозу медленно снижают до минимально возможной поддерживающей.

Приём высоких доз преднизолона через день. При приёме глюкокортикоидов через день значительно меньше, чем при ежедневном приёме, подавляется функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом доза преднизолона, которую больной принимает через день однократно утром, эквивалентна двойной суточной дозе ежедневного приёма. Этот метод применяется чаще всего в педиатрической практике, реже — у взрослых. Эффективность близка к общепринятой схеме, но побочные явления наблюдаются реже, у детей не отмечается задержки роста. Такой альтернирующий режим особенно показан для поддерживающей терапии.

Пульс-терапия метилпреднизолоном. Для быстрого достижения очень высоких концентраций глюкокортикоидов в плазме крови внутривенные пульсы метилпреднизолоном в течение многих лет использовали для лечения кризов отторжения почечного аллотрансплантата. Число осложнений, как правило, было невелико. Аналогичный подход применяется для лечения БПГН с полулуниями и других тяжёлых форм ГН, протекающих и без образования полулуний (например, диффузного пролиферативного ГН у больных СКВ). Процедура состоит во внутривенном капельном введении в течение 20–40 мин 0,5–1,5 г метилпреднизолона (или преднизолона, несколько менее эффективного в этой ситуации), которое повторяют ещё 2 раза в последующие дни для достижения общей дозы 3–4 г препарата. Располагая почти 30-летним опытом применения такого метода введения глюкокортикоидов (с 1977 года), мы считаем его относительно безопасным способом для быстрого достижения контроля над тяжёлым воспалением клубочков. Метод противопоказан больным с тяжёлой гипертензией, а также с миокардитом или выраженной кардиомиопатией.

Поддерживающая терапия. После проведения курса лечения высокими дозами (чаще всего в течение 2 мес) дозу снижают (обычно в течение такого же срока, а при системных заболеваниях более медленно) до поддерживающей (10–20 мг/сут). Сроки поддерживающей терапии определяют эмпирически, обычно 2 мес, иногда (особенно при ГН, связанных с системными заболеваниями) требуется более длительная поддерживающая терапия, даже в течение нескольких лет, при этом приём препарата через день вызывает меньше побочных эффектов, чем ежедневная глюкокортикоидная терапия, в том числе и когда доза глюкокортикоидов для альтернирующей терапии в 2–3 раза выше, чем при ежедневном приёме. В связи с этим лучшей тактикой поддерживающей терапии глюкокортикоидами считается снижение ежедневной дозы до наименьшего возможного уровня, а затем переход на альтернирующий режим с использованием 2-кратной дозы ежедневного приёма.

Если для подавления активности ГН или поддержания нормальной функции почек требуются неприемлемо высокие дозы глюкокортикоидов, если быстро появляются побочные эффекты терапии глюкокортикоидами, то целесообразно назначение ЛС цитостатического действия. Это позволяет использовать меньшие дозы глюкокортикоидов и таким образом снизить риск развития побочных эффектов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Нежелательные эффекты глюкокортикоидов могут возникать быстро (эйфория, депрессия, бессонница, повышенный аппетит, кортикостероидный психоз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе) и через некоторое время после начала лечения (ожирение, миопатия, стрии, атрофия кожи, гирсутизм, катаракта, задержка роста, стероидный диабет, остеопороз, асептические некрозы и переломы костей, акне и оппортунистические инфекции). Первые исчезают после отмены терапии глюкокортикоидами, вторые могут сохраняться в течение длительного времени.

Резкая отмена глюкокортикоидов после их длительного приёма ведёт к опасному для жизни адреналовому кризу. Признаками наступающего адреналового криза являются недомогание, лихорадка, мышечная и головная боль, потливость и гипотония с тёплыми конечностями из-за дилатации периферических сосудов.

Цитостатические (цитотоксичные) препараты

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ЦИКЛОФОСФАМИД И ХЛОРБУТИН)

Циклофосфамид (ЦФА) и хлорбутин являются алкилирующими соединениями, которые при приёме внутрь всасываются в кишечнике, а затем в печени превращаются в активные метаболиты. Главный механизм действия этих метаболитов — перекрёстное связывание нуклеиновых кислот, что нарушает процесс необходимой для синтеза белка транскрипции информации и соответственно клеточного деления.

Циклофосфамид

Время полувыведения ЦФА 6 ч, и оно удлиняется при одновременном приёме аллопуринола. В очень высоких дозах циклофосфамид подавляет деление всех клеток организма, причём клинически наиболее важны последствия супрессии костного мозга. При приёме внутрь в дозах, снижающих уровень лейкоцитов крови до 3000 кл./мкл (число нейтрофилов 1500 кл./мкл), иммунный ответ на новые антигены (опосредованный как Т-, так и В-клетками) подавляется. В этих дозах циклофосфамид меньше влияет на воспаление, может подавлять пролиферацию фибробластов и тем самым развитие фиброза, но его главный эффект — супрессия иммунной системы.

Приём ЦФА внутрь. ЦФА принимают внутрь обычно в дозе 2–2,5 мг/(кг×сут). При тяжёлом поражении почек (по типу БПГН) при системных васкулитах можно начинать с дозы 3,5–4 мг/(кг×сут). Предполагается снижение числа лейкоцитов в периферической крови приблизительно до 3500 кл./мкл (но не ниже 3000 кл./мкл), при этом содержание нейтрофилов должно составлять 1000–1500 кл./мкл. Число лейкоцитов снижается в течение нескольких дней или недель. В этот период индукции иммунодепрессии очень важно по меньшей мере через день проверять число лейкоцитов в периферической крови, чтобы при снижении числа лейкоцитов ниже допустимого уровня доза препарата могла быть уменьшена или отменена.

С момента стабилизации уровня лейкоцитов их содержание следует контролировать не реже чем 1 раз в 2 нед. Со временем дозу ЦФА, необходимую для поддержания лейкоцитов на должном уровне, приходится

снижать. Если одновременно с циклофосфамидом назначают преднизолон (который защищает костный мозг от супрессии), то при снижении дозы преднизолона необходимо снизить и дозу циклофосфамида.

Побочные эффекты лечения ЦФА. Побочные эффекты при лечении циклофосфамидом могут быть краткосрочными, исчезающими после прекращения лечения (тошнота, рвота, понос, алопеция и инфекции, развивающиеся в период лейкопении), и долговременными (недостаточность гонад с вероятностью последующего бесплодия, о чём надо предупреждать больных; геморрагический цистит, тератогенный эффект, опухоли и хронические инфекции). При кумулятивной дозе до 200 мг/кг вероятность тяжёлых побочных явлений мала, однако она значительно повышается при кумулятивной дозе выше 700 мг/кг. В связи с этим при решении вопроса о длительном лечении ЦФА больных (особенно мужчин молодого возраста) необходимо информировать их о возможных осложнениях. При очень высоких дозах возможно развитие синдрома неадекватной секреции АДГ.

Внутривенная пульс-терапия ЦФА. Группа исследователей-нефрологов, возглавляемая J. Balow и A. Steinberg (национальные институты здоровья, США), в начале 80-х годов предложила для лечения больных волчаночным ГН «пульс-терапию» ЦФА, которая, как считается в настоящее время, высокоэффективна и в то же время имеет меньше побочных эффектов, чем обычный приём ЦФА внутрь. Применяли дозы 0,5–2,0 г/м^2 поверхности тела, вызывавшие падение уровня лейкоцитов максимально до 2000–3000 кл./мкл, что происходит между 8–12-м днями, затем лейкоциты возвращаются к норме приблизительно на 3-й неделе. Пульсы использовали каждые 3 мес, продолжительность лечения была 2 года и более. Установлено, что частота осложнений со стороны мочевого пузыря при таком режиме (1 пульс в 3 мес) значительно снижается. Вероятно, это связано с тем, что продолжительность контакта токсичных метаболитов ЦФА со стенкой мочевого пузыря сокращается приблизительно до 36 ч каждые 3 мес и общая доза препарата за эти 3 мес также уменьшается. Инфекции, как тяжёлые, так и меньшей тяжести (например, *herpes zoster*), продолжали наблюдаться, особенно в период максимального падения числа лейкоцитов. Серьёзной проблемой оставалась аменорея, хотя её частота несколько снизилась (45% вместо 71%, что наблюдается при длительной пероральной терапии).

В последующие годы в нашем и ещё в нескольких центрах были предложены новые режимы использования циклофосфамида, в частности увеличение частоты пульсов до 1 раза в месяц в начальной фазе терапии при лечении волчаночного, а также хронического идиопатического ГН. Об эффективности лечения можно судить не раньше чем через 6 мес. При наличии признаков улучшения — продолжить лечение ещё в течение 3 мес; в последующем — при необходимости продолжения лечения перерывы между пульсами следует увеличить до 2–3 мес. Риск развития побочных эффектов зависит от общей дозы препарата.

При проведении пульс-терапии ЦФА должны соблюдаться следующие условия:

- для предотвращения тяжёлой супрессии костного мозга доза ЛС должна соответствовать уровню СКФ, так как метаболиты циклофосфамида выводятся почками (препарат вводят внутривенно в 150–200 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30–60 мин):

  - при нормальной КФ — 15 мг/кг массы тела больного (или приблизительно 0,6–0,75 г/м² поверхности тела);
  - при КФ менее 30 мл/мин — 10 мг/кг (или около 0,5 г/м²).
- необходим строгий контроль уровня лейкоцитов на 10-й и 14-й день после пульс-терапии: при падении уровня лейкоцитов <2000 кл./мкл — снизить следующую дозу на 25%, при уровне лейкоцитов >4000 кл./мкл — повысить следующую дозу ЦФА на 25% (до 1 г/м²);
- для предупреждения тошноты и рвоты рекомендуют антагонисты серотониновых рецепторов: церукал по 10 мг 3 раза в сутки, ондансетрон 4–8 мг внутрь 3–4 раза каждые 4 ч (в качестве альтернативы — навобан* или латран*); можно сочетать с однократным приёмом 10 мг дексаметазона внутрь;
- для предупреждения токсического действия метаболитов ЦФА на слизистую оболочку мочевого пузыря: стимуляция частого мочеиспускания (повышенное потребление жидкости внутрь) и приём месны, связывающей в мочевом пузыре токсичные метаболиты (4 раза через каждые 3 ч, общая доза соответствует 80% дозы циклофосфамида).

С помощью методов математического моделирования мы выявили прогностические признаки, позволяющие заранее предположить чувствительность больного к терапии сверхвысокими дозами ЦФА, тем самым избежать необоснованного назначения иммунодепрессантов. Результаты анализа, проведённого у 44 больных ГН, свидетельствуют о том, что:

- лечение сверхвысокими дозами ЦФА удовлетворительно переносят большинство (89%) больных хроническим ГН;
- к концу лечения положительный эффект зафиксирован почти у 50% больных, ранее резистентных к пероральным методам иммунодепрессивной терапии;
- хороший отдалённый результат можно ожидать у больных с нормальным уровнем креатинина и длительностью болезни не более 2 лет. Точность прогноза (особенно при повышенном уровне креатинина и давности болезни более 2 лет) повышается при проведении биопсии почки: более высокую эффективность можно предположить при МН, МПГН и МКГН, более низкую — при ФСГС и склерозирующем варианте ГН. Однако решающее значение имеет степень активности иммуновоспалительного процесса: при всех морфологических вариантах выживаемость выше при высоком морфологическом индексе активности;
- для достижения эффекта (у больных, потенциально чувствительных к ЦФА) необходимо длительное лечение (не менее 6,0 г ЦФА в течение 6 мес и более). Недостаточное лечение резко ухудшает прогноз, особенно при повышенном уровне креатинина;
- положительный ответ больного к концу курса лечения (полная или частичная ремиссия) — показатель хорошего отдалённого прогноза;
- отсутствие непосредственного ответа делает маловероятным хороший прогноз.

Хлорбутин

Назначают в дозе 0,1–0,2 мг/(кг×сут). Время полувыведения составляет 1 ч; он полностью метаболизируется. Хлорбутин действует медленнее, чем циклофосфамид, и связанная с ним супрессия костного мозга развивает-

ся не так быстро и чаще обратима. Побочные эффекты включают в себя желудочно-кишечные расстройства и недостаточность гонад. Более редкие побочные эффекты — лёгочный фиброз, судорожные припадки, дерматит и токсическое поражение печени. Опухоли развиваются реже, чем при лечении циклофосфамидом.

У молодых мужчин предпочтителен циклофосфамид (менее гонадотоксичен, чем хлорбутин) в дозе <2 мг/(кг×сут); у женщин и пожилых мужчин — хлорбутин (яичники менее чувствительны к токсическому действию алкилирующих препаратов) в дозе 0,15 мг/(кг×сут).

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Азатиоприн

Азатиоприн — аналог пуринового основания гипоксантина — является производным 6-меркаптопурина. Метаболиты азатиоприна ингибируют ферменты, необходимые для синтеза ДНК, поэтому подавляют любой иммунный ответ, который требует клеточного деления. Азатиоприн принимают в дозе 1—3 мг/ мг/(кг×сут), причём дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже 5000 кл./мкл. Главным побочным эффектом является супрессия костного мозга, особенно нейтропения с развитием инфекций. К другим осложнениям относятся анемия, тромбоцитопения, гепатит, дерматит, стоматит, алопеция, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей, особенно рака кожи и лимфом.

В целом по сравнению с циклофосфамидом азатиоприн действует менее активно на почечное воспаление, но вызывает меньше тяжёлых осложнений. У больных с признаками почечной недостаточности азатиоприн не рекомендуется назначать вместе с аллопуринолом, который блокирует его инактивацию.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Циклоспорин А

Циклоспорин А — циклический полипептид грибкового происхождения — синтезирован в 1980 г. Из организма элиминируется печенью через жёлчные пути. Влияние циклоспорина А на иммунный ответ обусловлено подавлением не только активности Т-хелперов в момент представления антигена, но и продукции интерлейкина-2, пролиферации цитотоксических Т-клеток, а также косвенно (через подавление Т-клеток) активации В-клеток. На уже развившийся антительный ответ циклоспорин А эффекта не оказывает.

Наибольший опыт применения циклоспорина А накоплен при почечной трансплантации. В последние годы его применяют для лечения резистентного к стероидам НС, причём для предотвращения нефротоксического эффекта назначают более низкие дозы, чем при почечной трансплантации. По некоторым данным, в отличие от больных с трансплантированной почкой эффективность циклоспорина А у больных ГН не так чётко связана с концентрацией препарата в плазме крови.

Циклоспорин А может быть альтернативным методом лечения больных ГН с резистентным к стероидам или зависимым от стероидов НС. Главным образом, это больные с минимальными изменениями (липоидным

нефрозом) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, в патогенезе которых играет роль гиперпродукция лимфокинов, подавляемая циклоспорином А.

Частота положительных результатов лечения составляет при минимальных изменениях около 80%, при ФСГС — 50%. В наших наблюдениях лечение циклоспорином А сопровождалось ремиссией у 20 из 25 больных со стероидзависимым и стероидрезистентным НС.

Перед лечением обязательно проведение биопсии почки: склероз интерстиция, атрофия канальцев или поражение сосудов препятствуют назначению циклоспорина А. У больных старше 60 лет препарат повышает риск развития опухолей.

Начальная доза циклоспорина А в день для взрослых составляет 2,5–5 мг/кг, для детей — 6 мг/кг. В зависимости от морфологии ГН снижение протеинурии обычно наблюдается в течение 1–3 мес. Уровень циклоспорина А в крови не всегда коррелирует с эффективностью лечения, но полезен для контроля за чёткостью приёма препарата больным и обнаружения возможного взаимодействия циклоспорина А с другими лекарствами. Обязателен контроль функции почек: повышение уровня креатинина на 30% по отношению к исходному требует снижения дозы циклоспорина А на 30–50%.

Наиболее серьёзные побочные эффекты — нефротоксичность, которая зависит от дозы и обычно обратима, и развитие артериальной гипертензии, что связывают со спазмом афферентной артериолы клубочков.

Другие побочные явления — гипертрихоз, гипертрофия дёсен (при последней помогает азитромицин; возможно, и метронидазол).

Нефротоксичность циклоспорина при его длительном приёме клинически часто бывает трудно оценить. Непрерывный приём циклоспорина в течение 12–38 мес сопровождается существенным нарастанием тубулоинтерстициального фиброза, причём его тяжесть в повторных биопсиях коррелирует с количеством клубочков с сегментарным склерозом в первой биопсии, уровнем креатинина в момент проведения первой биопсии, а также с дозой циклоспорина, превышающей 5,5 мг/кг в день. Развитие нефротоксичности может быть клинически не заметно, так как прямой корреляции между тяжестью структурных повреждений и состоянием почечной функции нет. Для предотвращения нефротоксичности необходимо адекватное потребление жидкости и исключение, насколько возможно, других нефротоксичных препаратов, особенно НПВС, так как у больных с гиповолемией блокада выработки простагландинов может резко ухудшить почечный кровоток.

После отмены циклоспорина А возможен рецидив НС и стероидзависимый НС может стать циклоспорин А-зависимым. Однако больные с осложнениями стероидной терапии довольно хорошо переносят циклоспорин А.

Такролимус (FK-506) и мофетила микофенолат

В настоящее время предпринимаются попытки применения в нефрологии новых иммунодепрессантов — такролимуса и мофетила микофенолата.

Такролимус (FK-506) — ингибитор кальцинейрина, по механизму действия близок к циклоспорину А, относительно селективно подавляет CD4 Т-хелперы; возможно, несколько сильнее подавляет высвобождение цито-

кинов; не исключено тормозящее действие на продукцию фактора сосудистой проницаемости. В эксперименте введение FK-506 предупреждало развитие аутоиммунного нефрита у крыс.

Такролимус обладает тем же спектром многочисленных побочных эффектов, что и циклоспорин А: острой и хронической нефротоксичностью, нейротоксичностью, гипертензией, гиперлипидемией, повышением уровня калия и мочевой кислоты.

Мофетила микофенолат, производное микофеноловой кислоты — ингибитор инозин-монофосфат-дегидрогеназы, истощающий запасы гуанидиновых нуклеотидов в клетках, селективно ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, продукцию АТ и образование цитотоксичных Т-лимфоцитов. Кроме того, ингибирует гликозилирование адгезивных молекул, что может влиять на приток лимфоцитов в очаги воспаления в отторгаемых трансплантатах. Применяют в первую очередь в трансплантологии. Подавляет в культуре ткани пролиферацию мезангиальных клеток крысы и человека без развития клеточного некроза или апоптоза.

Мофетила микофенолат вызывает ряд серьёзных побочных эффектов со стороны ЖКТ: тошноту, рвоту, диарею, — из-за которых приходится снижать дозу препарата или даже отменять лечение. Лейкопения развивается с такой же частотой, как и при назначении азатиоприна. Возрастает риск развития оппортунистических инфекций.

Новая форма препарата (майфортик®), растворимая только в кишечнике, вызывает меньше побочных явлений со стороны ЖКТ и открывает путь более широкому применению этого препарата.

Клинические наблюдения при ГН пока немногочисленны. Так, F. Schweda и соавт. (1997) добились ремиссии при лечении такролимусом молодой женщины с минимальными изменениями клубочков и НС, резистентным к глюкокортикоидам и циклоспорину А, в течение 20 мес без видимых побочных явлений. M. Choi и соавт. (1997) использовали мофетила микофенолат для лечения 8 больных со стероид- или циклоспорин А-зависимым НС (с различной морфологической основой) — состояние улучшилось у 6 больных. Наибольший опыт получен в контролируемых испытаниях у больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом, где мофетиламикофенолат применялся как подавляющая [Chan, 2000] или поддерживающая [Contreras, 2004] терапия. Основной вывод этих исследований: мофетила микофенолат столь же эффективен, как и циклофосфан, вызывает ремиссию нефрита, однако повышает выживаемость больных из-за меньшего числа септических осложнений.

СОЧЕТАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Среди сочетанных схем лечения наиболее распространены схемы лечения — глюкокортикоиды с цитостатиками и так называемая 4-компонентная (см. ниже).

Глюкокортикоиды в сочетании с различными цитостатиками можно назначать перорально, а также парентерально. Так, например, проводят пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим пероральным приёмом преднизолона и цитостатиков, пульс-терапию ЦФА и метилпреднизолоном. Мы применяем следующие сочетанные схемы пульс-терапии: в 1-й день внутривенно вводят 800–1200 мг ЦФА и 1000 мг метилпреднизолона

или преднизолона, в два последующих дня — только метилпреднизолон или преднизолон.

Своеобразная схема приёма с чередованием глюкокортикоидов и цитостатиков предложена C. Ponticelli и соавт. (1984). В течение первых 3 дней 1-го месяца лечения внутривенно вводят метилпреднизолон (по 1000 мг), в последующие 27 дней метилпреднизолон ежедневно перорально в дозе 0,4 мг/кг, т.е. 28 мг при массе тела 70 кг; в течение 2-го месяца лечения больной принимает только хлорбутин в весьма высокой дозе — 0,2 мг/(кг×сут), т.е. 14 мг при массе тела 70 кг. Этот 2-месячный цикл повторяют 3 раза; общая длительность лечения составляет 6 мес.

ШЕСТИМЕСЯЧНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И ХЛОРБУТИНОМ («СХЕМА PONTICELLI»)

А. Месяцы 1-й, 3-й, 5-й

Метилпреднизолон — 1000 мг внутривенно в течение 3 дней с последующим приёмом *преднизолона* внутрь, 0,5 мг/(кг×сут) — в течение 27 дней.

В. Месяцы 2-й, 4-й, 6-й

Хлорбутин — 0,2 мг/(кг×сут) — в течение 30 дней

Рекомендации:

Внутривенно метилпреднизолон — доза может быть снижена до 500 мг на пульс у больных с массой тела менее 50 кг.

Хлорбутин — доза должна быть снижена до 0,1 мг/(кг×сут) при уровне лейкоцитов менее 5000 кл./мм^3 и полностью отменена при уровне менее 3000 кл./мм^3.

Возможные модификации

Хлорбутин показан в дозе 0,1 мг/кг в день:

- у молодых мужчин для предотвращения азооспермии;
- у больных, у которых после 1-го месяца лечения развилась лейкопения.

В 1968 г. P.Kincaid-Smith предложила сочетать при лечении БПГН иммунодепрессанты (преднизолон и цитостатики) с антикоагулянтами (гепарин* с последующей заменой его варфарином) и антиагрегантами (дипиридамол по 400 мг/сут). В дальнейшем такое сочетание стали называть 4-компонентной схемой. Применяют также аналогичные схемы, где вместо ЦФА назначают хлорбутин. Кроме того, предложена модифицированная схема: в течение 8 нед назначают преднизолон в дозе 60 мг/сут, азатиоприн по 2 мг/(кг×сут), дипиридамол по 10 мг/(кг×сут), гепарин — в дозе, вызывающей удвоение тромбинового времени. Затем в течение года продолжают лечение азатиоприном и дипиридамолом в этих же дозах, а гепарин заменяют фенилином* (в дозе, вызывающей удвоение протромбинового времени). Рекомендуются аналогичные схемы без преднизолона.

Схемы, включающие плазмаферез, будут рассмотрены в разделе «Лечение БПГН».

У некоторых больных с медленно прогрессирующей почечной недостаточностью агрессивное лечение кортикостероидами и/или цитостатиками может улучшить функцию почек. В то же время больные с почечной недостаточностью более чувствительны к побочному действию иммунодепрессантов. В связи с этим лечение следует применять только при реальных шансах получить улучшение.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Лечение острого постстрептококкового гломерулонефрита

- Воздействие на этиологический фактор — стрептококковую инфекцию (больные и их родственники).
- Нормализация АД, уменьшение отёков.
- Поддержание водно-электролитного баланса.
- Лечение осложнений (энцефалопатия, гиперкалиемия, отёк лёгких, ОПН).
- Иммунодепрессивная терапия — при НС и затянувшемся течении.

Учитывая связь развившегося острого нефрита со стрептококковой инфекцией, целесообразно в первые дни болезни назначить антибиотик из группы пенициллинов (например, феноксиметилпенициллин — 125 мг каждые 6 ч в течение 7–10 сут) и при аллергии к ним — эритромицин (250 мг каждые 6 ч в течение 7–10 сут). Такая терапия прежде всего показана, если болезнь возникает после перенесённого фарингита, тонзиллита, поражения кожи, особенно при положительных результатах посевов с кожи, зева, а также при высоких титрах антистрептококковых АТ в крови. Длительная настойчивая антибактериальная терапия необходима при развитии острого нефрита в рамках сепсиса, в том числе септического эндокардита.

РЕЖИМ И ДИЕТА

В первые 3–4 нед болезни при больших отёках, макрогематурии, высокой гипертензии и сердечной недостаточности необходимо строго соблюдать постельный режим.

В острый период болезни, особенно при выраженных признаках нефрита (бурном начале с отёками, олигурией и артериальной гипертензией), следует резко ограничить потребление натрия (до 1–2 г/сут) и воды. В первые 24 ч рекомендуют полностью прекратить приём жидкости, что само по себе может привести к уменьшению отёков. В дальнейшем приём жидкости не должен превышать её выделения. Ограничение натрия и воды снижает объём внеклеточной жидкости, что способствует лечению артериальной гипертензии. При значительном снижении КФ, олигурии желательно ограничить приём белка [до 0,5 г/(кг×сут)].

ЛЕЧЕНИЕ ОТЁКОВ

Из-за первичной задержки жидкости, способствующей развитию отёков при ОПСГН, основным условием лечения является ограничение натрия и воды:

- гипотиазид* по 50–100 мг/ сут (неэффективен при значительном снижении КФ);
- фуросемид по 80–120 мг/сут (эффективен и при сниженной КФ);
- спиронолактоны и триамтерен не применяют из-за угрозы развития гиперкалиемии.

Отёк лёгких, осложняющий течение остронефритического синдрома, — обычно следствие гиперволемии, обусловленной задержкой натрия и воды, а не сердечной недостаточности. В этом случае дигиталис* неэффективен

и может вызвать интоксикацию. Лечение включает в себя ограничение натрия и воды, сильные петлевые диуретики, морфин и кислород.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Диета с ограничением натрия и воды, постельный режим и применение диуретиков (фуросемид) обычно контролируют умеренную АГ (диастолическое АД <100 мм рт.ст.). Диуретики как компонент антигипертензивной терапии уменьшают потребность в других гипотензивных препаратах.
- Вазодилататоры — блокаторы кальциевых каналов (нифедипин по 10 мг повторно в течение суток) предпочтительны при более выраженной и стойкой гипертензии.
- Ингибиторы АПФ применяют осторожно из-за риска гиперкалиемии.
- Фуросемид в больших дозах, гидралазин внутривенно, нитропруссид натрия, диазоксид требуются в качестве срочных мероприятий при гипертонической энцефалопатии (некупируемые головная боль, тошнота, рвота) вследствие отёка мозга.
- Диазепам (в отличие от других противосудорожных препаратов метаболизируется в печени и не выводится почками) парентерально, при необходимости интубация — при развитии судорожного синдрома.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Длительная олигурия при ОПСГН встречается у 5–10% больных. Лечение в этих случаях включает резкое ограничение натрия и воды, калия и белка в диете. При нарастающих азотемии и особенно гиперкалиемии показан гемодиализ.

Умеренная гиперкалиемия при ОПСГН наблюдается часто, при тяжёлой гиперкалиемии необходимо проведение экстренных мероприятий:

- фуросемид в больших дозах для стимуляции калийуреза;
- инсулин внутривенно, глюкоза, кальций и бикарбонат натрия;
- срочный гемодиализ при развитии жизненно опасной гиперкалиемии.

ИММУНОДЕПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Больным с присоединившимся и длительно сохраняющимся НС (более 2 нед), повышением уровня креатинина, который не имеет тенденции к дальнейшему нарастанию, но и не возвращается к норме, в случае невозможности проведения биопсии почки показан преднизолон [1 мг/(кг×сут)].
- Больным с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью необходима биопсия почки. Если обнаруживают полулуния, рекомендуется короткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном (500–1000 мг внутривенно ежедневно в течение 3–5 дней).

ПРОФИЛАКТИКА

Особую проблему представляет диагностика стрептококковой природы фарингита у больных без нефрита, которые жалуются на боли в горле. Поскольку у взрослых только 10–15% всех инфекционных заболеваний глотки вызываются стрептококком, а при выделении культуры стрепто-

кокка из глотки получают 10% ложноотрицательных и 30–50% ложноположительных результатов (особенно у носителей стрептококка), то для решения вопроса о назначении антибиотиков можно пользоваться следующим клиническим подходом. Лихорадка, увеличение нёбных миндалин и шейных лимфатических узлов чаще наблюдаются при стрептококковой инфекции, а отсутствие этих трёх симптомов делает стрептококковую инфекцию маловероятной. Из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов бактериологического выделения культуры стрептококка из глотки всем больным с клинической триадой: лихорадка, увеличение нёбных миндалин и шейных лимфатических узлов — необходимо назначать антибиотики. При отсутствии всех этих симптомов антибиотикотерапия не показана, независимо от результатов бактериологического исследования. При наличии отдельных симптомов антибиотики назначают, если получены положительные результаты бактериологического исследования.

Поскольку у родственников больных с ОПСГН в течение 2–3 нед в большинстве случаев выявляются доказательства стрептококковой инфекции и более чем у 1/3 развивается нефрит, то в период эпидемий оправдано превентивное назначение антибиотиков родственникам и другим людям, имеющим риск заражения.

Лечение гломерулонефрита с минимальными изменениями клубочков

Спонтанные ремиссии НС при МИ возможны, но они развиваются спустя длительное время. Риск осложнений длительного НС, особенно сердечно-сосудистых (ранний атеросклероз) и тромбозов, повышается у взрослых и пожилых больных. Поскольку эти осложнения опасны, общепринята иммунодепрессивная терапия (кортикостероиды, цитостатики, циклоспорин).

При впервые возникшем НС рекомендуют:

- преднизолон в дозе 1 мг/(кг×сут) до тех пор, пока не будет достигнута полная ремиссия (протеинурия <0,3 г/сут) в течение не менее 6–8 нед;
- в течение 8 нед ремиссия развивается у 50% больных, в течение 12–16 нед — у 60–80% больных. Если наступает частичная ремиссия (протеинурия <2,0–3,0 г/сут, но >0,3 г/сут), лечение продолжают ещё в течение 6 нед и более, после чего возможен переход на приём препарата через день со снижением каждый месяц по 0,2–0,4 мг/кг в течение 48 ч. У 20–40% больных в последующем развиваются рецидивы;
- если ремиссии не наступает, то преднизолон рекомендуют давать с постоянным снижением дозы в целом в течение 4–6 мес, и только после этого больного рассматривают как резистентного к кортикостероидам.

У больных старше 65 лет, имеющих высокий риск побочных эффектов стероидной терапии и достаточно низкий риск рецидивов, снижают дозу и отменяют преднизолон быстрее. При развитии тяжёлых осложнений стероидной терапии следует быстро отменить препарат.

У детей рекомендуют преднизолон [60 мг/м^2 поверхности тела, или 2–3 мг/(кг×сут), максимально 80–100 мг/сут]. Эту дозу дают до момента развития ремиссии (отсутствие протеинурии в течение не менее 3 дней),

наступающей у 90% больных в течение первых 4 нед терапии, затем принимают преднизолон через день.

При противопоказаниях к высоким дозам кортикостероидов (например, СД, сердечно-сосудистая патология, тяжёлая дислипидемия, облитерирующий атеросклероз периферических сосудов, психические расстройства, остеопороз и т.д.) лечение начинают с циклофосфамида [2 мг/(кг×сут)] или хлорбутина [0,15 мг/(кг×сут)], которые при МИ могут привести к ремиссии в течение 8–12 нед. Эффективность такого подхода подтверждена как у взрослых, так и у пожилых больных.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ

- Лечение первого рецидива НС проводят по тем же правилам, что и в начале болезни: преднизолон назначают в дозе 1 мг/(кг×сут) для взрослых и 60 мг/м^2/сут для детей до развития ремиссии. Затем дозу постепенно снижают и переходят на приём преднизолона через день (40 мг/м^2 в течение 48 ч для детей и 0,75 мг/кг в течение 48 ч для взрослых), продолжающийся ещё 4 нед.
- При частых рецидивах, или стероидной зависимости, или выраженных побочных эффектах глюкокортикоидов (гиперкортицизм) назначают цитостатики (снижая дозу преднизолона). Обычно алкилирующие цитостатики применяют в течение 12 нед (срок меньший, чем при других морфологических вариантах); при этом около 2/3 стероидзависимых больных остаются в ремиссии в течение 2 лет. Длительное лечение цитостатиками повышает не только вероятность развития и продолжительность ремиссии, но и риск тяжёлых побочных эффектов.
- При продолжающихся рецидивах повторно назначать цитостатики не рекомендуют, так как их токсические эффекты кумулируются. Если нет выраженного гиперкортицизма, вновь применяют кортикостероиды: сначала в виде пульсов метилпреднизолоном (10–15 мг/кг внутривенно 3 дня подряд), затем преднизолон внутрь [0,5 мг/(кг×сут)] до развития ремиссии. Такой режим снижает риск осложнений кортикостероидной терапии. Если развивается гиперкортицизм, то после достижения ремиссии с помощью глюкокортикоидов назначают циклоспорин в начальной дозе 5 мг/(кг×сут). При сохранении ремиссии в течение 6–12 мес дозу циклоспорина начинают медленно снижать (на 25% каждые 2 мес) для определения минимальной поддерживающей дозы [обычно не менее 2,5–3 мг/(кг×сут)]. В любом случае через 2 года лечения циклоспорин желательно отменить из-за риска нефротоксичности.

По сравнению с детьми взрослые отвечают на глюкокортикоиды медленнее и в меньшем проценте случаев. Полные ремиссии НС у 90% детей наступают в течение первых 4 нед лечения, в то время как у взрослых только у 50–60% — в течение 8 нед и у 80% — в течение 16 нед лечения. Это объясняют различиями в режимах лечения детей и взрослых, в частности, более высокими (в 2–3 раза из расчёта на 1 кг массы тела) дозами глюкокортикоидов у детей.

В то же время риск рецидивов у взрослых ниже, чем у детей, что, видимо, связано с более длительным начальным периодом лечения. Установлено, что чем длительнее начальное лечение глюкокортикоидами, тем продолжительнее ремиссия.

Риск развития почечной недостаточности у детей минимален, однако у больных старше 60 лет в 14% случаев развивается ХПН.

При стероидной резистентности, возникшей при первом эпизоде или при рецидивах, применяют цитостатики (в течение 2–3 мес) или циклоспорин А — по вышеуказанной схеме. Следует отметить, что у больных с морфологическим диагнозом МИ, не отвечающих на достаточно длительное лечение высокими дозами преднизолона, в повторных биопсиях рано или поздно выявляют ФСГС, который требует особого терапевтического подхода (см. «Лечение ФСГС»). Таким образом, при лечении больных с МИ следует иметь в виду следующие положения:

- Риск осложнений НС у взрослых и особенно пожилых больных выше, чем у детей.
- Стандартное 6–8-недельное лечение преднизолоном даёт ремиссию только у половины взрослых больных МИ.
- Продолжение лечения до 12–16 нед вызывает ремиссию у большинства больных.
- При противопоказаниях к стероидной терапии лечение начинают с цитостатиков.
- При часто рецидивирующем течении или стероидной зависимости используют цитостатики или циклоспорин.

Лечение фокально-сегментарного гломерулосклероза

Больные ФСГС без НС с клинической картиной латентного или гипертонического нефрита имеют сравнительно благоприятный прогноз (10-летняя почечная выживаемость >80%). Этим больным обычно активная иммунодепрессивная терапия не показана (за исключением случаев, когда нарастание активности проявляется другими признаками — остронефритическим синдромом). При ФСГС без НС показаны антигипертензивные препараты, в первую очередь ингибиторы АПФ, которые обладают антипротеинурическим действием и замедляют развитие и прогрессирование ХПН, при этом целевой уровень АД должен составлять 120–125/80 мм рт.ст.

У больных ФСГС с НС прогноз серьёзный: терминальная почечная недостаточность (ТПН) наступает через 6–8 лет, причём при протеинурии >14 г/24 ч — уже через 2–3 года.

Развитие ремиссии НС значительно улучшает прогноз. Так, среди больных, ответивших на лечение полной или частичной ремиссией, частота ТПН за 5,5 года наблюдения составила 28% по сравнению с 60% у резистентных больных. Прогноз зависит также от стабильности ремиссии: рецидив НС делает прогноз таким же плохим, как у первично-резистентных больных. Однако в начале болезни нет надёжных клинических или морфологических признаков, способных предсказать результаты лечения. Лучшим индикатором прогноза у больных ФСГС с НС является сам факт ответа на лечение — развитие ремиссии НС.

Длительное время считали, что лечение больных ФСГС с НС иммунодепрессантами бесперспективно. В настоящее время показано, что у части больных при длительном лечении может наступить полная или частичная ремиссия. Повышение частоты ремиссий связано с увеличением длительности начальной терапии глюкокортикоидами. В исследованиях, в которых удавалось достичь большой частоты ремиссий, начальную дозу преднизо-

лона [обычно 1 мг/(кг×сут), вплоть до 80 мг/сут] поддерживали в течение 2–3 мес, а затем постепенно снижали в течение последующего лечения.

Среди взрослых больных, отвечающих на лечение глюкокортикоидами, менее чем у $^1/_3$ полные ремиссии развиваются через 2 мес, а у большинства — через 6 мес от начала терапии. Время, необходимое до развития полной ремиссии, составляет в среднем 3–4 мес. Исходя из этого в настоящее время предлагают определять стероидную резистентность у взрослых больных с первичным ФСГС как сохранение НС после 4 мес лечения преднизолоном в дозе 1 мг/(кг×сут).

Кортикостероидная терапия больным с первичным ФСГС показана при наличии НС; относительно сохранной функции почек (креатинин не более 3 мг%); отсутствии абсолютных противопоказаний для кортикостероидной терапии.

При впервые возникшем НС назначают:

- преднизолон в дозе 1–1,2 мг/(кг×сут) в течение 3–4 мес;
- *при развитии полной или частичной ремиссии* дозу снижают до 0,5 мг/(кг×сут) (или 60 мг через день) и лечение продолжается ещё 2 мес, после чего преднизолон постепенно (в течение 2 мес) отменяют [Pei Y. et al., 1987; Glassock R., 1993; Korbet S. et al., 1994];
- у больных, не ответивших на начальный курс, дозу преднизолона можно снижать быстрее — в течение 4–6 нед;
- *больным старше 60 лет* преднизолон назначают через день (1–2 мг/кг в течение 48 ч, максимально 120 мг в течение 48 ч) — результаты сравнимы с эффектом у молодых пациентов, получающих преднизолон каждый день. Это можно объяснить возрастным снижением клиренса кортикостероидов, что продлевает их иммунодепрессивное воздействие;
- ***цитостатики*** в сочетании с глюкокортикоидами в качестве начальной терапии не увеличивают частоту ремиссий по сравнению с одними только глюкокортикоидами. Однако в дальнейшем у больных, получавших цитостатики, наблюдается меньше рецидивов, чем у получавших только кортикостероиды (18% по сравнению с 55%), т.е. ремиссии оказываются более стабильными. Если ремиссия сохраняется более 10 лет, вероятность рецидивов мала.

Лечение рецидивов у больных, отвечающих на лечение глюкокортикоидами

- У взрослых больных со стероидчувствительным ФСГС рецидивы наблюдаются реже по сравнению с детьми, причём в большинстве случаев (>75%) при повторном лечении можно вновь получить ремиссию НС.
- При поздних рецидивах (через 6 мес и более после отмены кортикостероидов) для получения ремиссии достаточно повторного курса глюкокортикоидов.
- При частых обострениях (2 рецидива и более в течение 6 мес или 3–4 рецидива в течение 1 года), а также при стероидной зависимости или нежелательности высоких доз глюкокортикоидов показаны цитостатические препараты или циклоспорин А.
- ***Цитостатическая терапия*** позволяет повторно получить ремиссии у 70% стероидчувствительных больных. Циклофосфамид (2 мг/кг) или хлорбутин (0,1–0,2 мг/кг) в течение 8–12 нед часто сочетают с коротким курсом преднизолона [1 мг/(кг×сут) в течение 1 мес с последующей отменой].

- ***Циклоспорин*** [5–6 мг/(кг×сут) в 2 приёма] также высокоэффективен у стероидчувствительных больных: у большинства ремиссия наступает в течение 1 мес. Однако обычно для поддержания ремиссии необходим постоянный приём препарата: снижение дозы или отмена в 75% случаев заканчивается рецидивом.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ФСГС, РЕЗИСТЕНТНЫХ К СТЕРОИДАМ

Это наиболее сложная проблема. Используют 2 подхода — лечение цитостатиками или циклоспорином А.

- Циклофосфамид или хлорбутин независимо от длительности (от 2–3 до 18 мес) вызывает ремиссии менее чем у 20% стероидрезистентных больных. В наших наблюдениях у 25% из них ремиссия развивалась после 8–12 курсов пульс-терапии ЦФА.
- Циклоспорин, особенно в сочетании с низкими дозами преднизолона, вызывает ремиссии почти с такой же частотой (25% больных); если ремиссия не развивается в течение 4–6 мес, дальнейшее лечение циклоспорином бесперспективно. В наших наблюдениях циклоспорин вызвал ремиссию у 7 из 10 больных ФСГС со стероидзависимым или резистентным НС.

C. Ponticelli и соавт. (1993) сообщили о 50% ремиссий (21% полных и 29% частичных) при лечении циклоспорином стероидрезистентных взрослых с НС и ФСГС. Однако авторы определяли стероидную резистентность как отсутствие ответа после 6 нед лечения преднизолоном 1 мг/(кг×сут), что не соответствует современным критериям (4 мес безуспешного лечения) [Meyrier A. et al., 1994]. После отмены ЛС частота рецидивов была высокой, однако число случаев ТПН было в 3 раза меньше, чем у больных, получавших плацебо. У части больных, у которых ремиссия поддерживалась циклоспорином длительное время (не менее года), появилась возможность медленно отменить препарат без развития рецидива.

Таким образом, хотя у больных со стероидной резистентностью ни один из подходов не обладает достаточной эффективностью, циклоспорин, видимо, имеет некоторое преимущество перед цитостатиками.

Циклоспорин у больных ФСГС с уже имеющейся почечной недостаточностью и тубулоинтерстициальными изменениями следует применять с осторожностью. У больных, нуждающихся в продолжении лечения циклоспорином более 12 мес, необходима повторная биопсия почки для оценки степени нефротоксичности (выраженности интерстициального склероза).

НЕИММУННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При ФСГС наиболее эффективны ингибиторы АПФ; определённого успеха можно достичь и гиполипидемической терапией.

Таким образом, при лечении больных ФСГС необходимо руководствоваться следующими положениями:

- заключение о стероидной резистентности больных с ФСГС и НС может быть сделано только после 3–4 мес лечения кортикостероидами;
- цитостатики и циклоспорин А более эффективны у больных со стероидчувствительным НС (показаны при частом рецидивировании или стероидной зависимости), но могут привести к ремиссии в 20–25% стероидрезистентных случаев;

- при неэффективности или невозможности проведения иммунодепрессивной терапии показаны ингибиторы АПФ и гиполипидемические препараты.

Лечение мембранозной нефропатии

Больные без НС с нормальной функцией почек не нуждаются в иммунодепрессивной терапии, так как риск развития почечной недостаточности у них минимален и нет опасности осложнений, связанных с НС. Эти больные должны находиться под регулярным наблюдением, чтобы своевременно выявлять повышение уровня АД, протеинурии, креатинина.

При протеинурии более 1,5–2,0 г/сут показаны ингибиторы АПФ, снижающие протеинурию и замедляющие прогрессирование болезни, а при повышенном уровне холестерина — гиполипидемические препараты.

У больных с НС и сохранной функцией почек терапевтические подходы различны.

Общепринято проведение этим больным адекватной симптоматической терапии: диуретики, ингибиторы АПФ — для снижения протеинурии и замедления прогрессирования, при необходимости — другие антигипертензивные, гиполипидемические препараты, антикоагулянты для предупреждения тромботических осложнений (о последнем эффекте мнения неоднозначны).

Необходимость применения иммунодепрессантов — наиболее спорный вопрос.

Ряд исследователей считают, что МН имеет вполне благоприятный прогноз, поэтому не следует подвергать больных опасной терапии, за исключением тех ситуаций, когда развиваются нарушение функции почек, выраженная протеинурия (>10 г/сут) или тяжёлые проявления НС, ухудшающие состояние больного.

Сторонники иммунодепрессивной терапии высказываются в пользу раннего лечения, поскольку у определённой части больных могут развиться почечная недостаточность и тяжёлые осложнения НС (особенно тромбозы и другие сердечно-сосудистые катастрофы). Позднее начало терапии, когда возникают почечная недостаточность и тубулоинтерстициальные изменения, менее эффективно; кроме того, у больных с почечной недостаточностью выше риск осложнений иммунодепрессивной терапии. Мы считаем активную терапию показанной всем больным МН с НС.

Данные последних крупных исследований свидетельствуют о том, что 10-летняя почечная выживаемость нелеченых больных МН с НС составляет 60–65%. У 38% нелеченых больных развиваются спонтанные (полные или частичные) ремиссии НС, но в большинстве случаев они появляются только после 2 лет течения НС и крайне нестабильны.

Установлены основные факторы, в определённой степени предсказывающие почечный прогноз: наибольший риск развития прогрессирующей почечной недостаточности имеют пожилые мужчины, больные с высокой и персистирующей протеинурией (>1 г/сут), исходным снижением функции почек, фокальным гломерулосклерозом и тяжёлыми тубулоинтерстициальными изменениями. В то же время нельзя с определённостью предсказать, у кого из больных разовьётся спонтанная ремиссия.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

В отношении методов активной (иммунодепрессивной) терапии преимущество отдают *цитостатикам* (алкилирующие препараты) или сочетанию глюкокортикоидов и цитостатиков.

Наилучшие результаты получены в 10-летнем итальянском многоцентровом исследовании: 6-месячное лечение с ежемесячным чередованием метилпреднизолона и хлорбутина (схема C. Ponticelli — см. выше) по сравнению с симптоматическим лечением в 2 раза повысило частоту ремиссий НС (соответственно 62% и 33%) и снизило частоту ХПН (через 10 лет 8% и 40%).

За исключением двух неконтролируемых исследований на малом числе больных, нет данных, подтверждающих эффективность азатиоприна.

Возможная альтернатива комбинации преднизолона и хлорбутина — лечение только кортикостероидами или циклоспорином.

Кортикостероиды как монотерапию применяют реже. У 5–10% больных ремиссия может развиться уже через короткий срок, но у большинства для её достижения кортикостероиды необходимо применять в высоких дозах длительно.

Предлагают приём преднизолона через день (200 мг каждые 48 ч) в течение 6–12 мес.

Внутривенные пульсы метилпреднизолоном (1 г в течение 3 дней — в 1-й, 3-й и 5-й месяц) на фоне приёма преднизолона через день (0,5 мг/кг каждые 48 ч) — другой хорошо переносимый режим, хотя менее эффективный, чем сочетание преднизолона с хлорбутином.

Циклоспорин в неконтролируемых клинических испытаниях в 20% случаев вызывал полные ремиссии НС и ещё в 25% — частичные, однако после отмены циклоспорина у большинства больных быстро развивались рецидивы. У некоторых больных ремиссия может длительно поддерживаться относительно низкими дозами [3,0–3,5 мг/(кг×сут)], и при медленной отмене препарата риск обострения значительно снижается.

Лечение больных пожилого возраста. Почечный прогноз у лиц старше 65 лет обычно хуже, чем у более молодых. Однако в наблюдениях P. Passerini (1993) и C. Rollino (1995) результаты 6-месячной терапии МП и хлорбутином у лиц старше и моложе 65 лет существенно не различались. В то же время побочные эффекты у пожилых были чаще и тяжелее, поэтому при иммунодепрессивной терапии дозы препаратов должны быть меньше у пожилых, чем у молодых.

Подходы к лечению больных с почечной недостаточностью те же, что и больных с нормальной функцией почек. Однако из-за высокой чувствительности этих больных к *побочному действию иммунодепрессантов* начинать лечение следует только при реальных шансах на успех (табл. 11-6).

Пульсы метилпреднизолоном с последующим пероральным приёмом преднизолона в умеренной дозе у части больных с почечной недостаточностью способствуют транзиторному снижению уровня креатинина. Более обнадёживающие результаты получили при длительном (1–2 года) приёме ЦФА или 6-месячном лечении метилпреднизолоном и хлорбутином, но для снижения токсичности доза МП должна быть уменьшена до 0,5 г внутривенно, а хлорбутина — 0,1 мг/(кг×сут).

При противопоказаниях к активной иммунодепрессивной терапии или при её неэффективности показано лечение ингибиторами АПФ, гиполипидемическими препаратами, дипиридамолом; возможно, гепарином.

Таблица 11-6. Показания к лечению больных с мембранозной нефропатией с медленно прогрессирующей почечной недостаточностью

Показатель	Лечить	Не лечить
Креатинин	<4,5 мг%	>4,5 мг%
УЗИ почек:		
размер	Субнормальный	Уменьшенный
повышение эхогенности	Умеренное	Выраженное
Биопсия почек:		
мезангиальный склероз	Умеренный	Выраженный
интерстициальный фиброз	Умеренный	Выраженный
иммунные депозиты	Свежие	Отсутствуют

Лечение мезангиопролиферативного гломерулонефрита и IgA-нефропатии

В настоящее время нет общепринятых терапевтических подходов к больным МПГН и IgA-нефропатией. Это отчасти можно объяснить большой вариабельностью исходов болезни (ТПН развивается только у части больных, причём с различной скоростью) и трудностью предсказания прогноза у каждого отдельного больного, даже с учётом уже установленных клинических и морфологических прогностических факторов. Большинство выполненных до настоящего времени исследований, в которых сделан вывод о снижении протеинурии или стабилизации функции в результате терапии, базируется или на отдельных наблюдениях, или на ретроспективном анализе данных.

УСТРАНЕНИЕ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ, ТОНЗИЛЛЭКТОМИЯ

Всё ещё дискутируется действенность других мер, направленных на предупреждение обострений инфекции, а именно удаления очага инфекции (тонзиллэктомия) и длительной терапии антибиотиками. Тонзиллэктомия действительно снижает число эпизодов макрогематурии, а иногда также протеинурию и уровень IgA в сыворотке. Имеются данные о возможном тормозящем влиянии тонзиллэктомии на прогрессирование почечного процесса. В связи с этим тонзиллэктомию можно рекомендовать больным с частыми обострениями тонзиллита.

Некоторые авторы считают, что кратковременное лечение антибиотиками острой респираторной или желудочно-кишечной инфекции оправдано, особенно когда инфекция провоцирует эпизоды макрогематурии.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ЦИТОСТАТИКИ

Доказательств существенного влияния иммунодепрессантов (глюкокортикоиды или их комбинации с цитостатиками) на течение медленно прогрессирующих форм заболевания нет.

Крупное многоцентровое итальянское исследование, оценившее эффективность глюкокортикоидов (альтернирующий режим) у больных с высоким риском прогрессирования — уровнем протеинурии 1–3,5 г/сут, подтвердило снижение протеинурии и стабилизацию функции почек [Pozzi C. et al., 1999].

В наших наблюдениях цитостатическая терапия была эффективна у 59% больных мезангиопролиферативным ГН. В рандомизированном проспективном исследовании эффективность пульс-терапии ЦФА была такой же, как при пероральном приёме, но было значительно меньше побочных явлений.

ЦИКЛОФОСФАМИД, ДИПИРИДАМОЛ, ВАРФАРИН (ФЕНИЛИН•)

Этот трёхкомпонентный метод (ЦФА в течение 6 мес, остальные 2 препарата — 3 года) в контролируемом исследовании из Сингапура снижал протеинурию и стабилизировал функцию почек. Однако повторная, через 5 лет, оценка больных Сингапурского исследования не выявила разницы в темпах прогрессирования почечной недостаточности у леченых и нелеченых больных [Woo K. et al., 1991].

Циклоспорин в дозе 5 мг/(кг×сут) в рандомизированном исследовании снижал протеинурию, сывороточную концентрацию IgA и экспрессию рецепторов для интерлейкина-2 на Т-клетках [Lai K. et al., 1989]. V. Chabova и соавт. (1997) лечили циклоспорином А 6 больных с IgA-нефропатией с протеинурией более 3,5 г/сут (средняя 4,66 г/сут) и уровнем креатинина менее 200 мкмоль/л; протеинурия снизилась через 1 мес до 1,48 и через 12 мес до 0,59 г/сут. Осложнения: гипертензия (4 больных), гипертрихоз (2 больных), рвота (1 больной). В наших исследованиях циклоспорин А вызвал ремиссию у 4 из 6 больных с резистентным или зависимым от стероидов МПГН с НС.

Рыбий жир, содержащий омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (подавляющие синтез воспалительных простагландинов), оказался неэффективным у больных с IgA-нефритом в трёх контролируемых исследованиях и замедлил прогрессирование почечной недостаточности в одном контролируемом исследовании [Donadio F. et al., 1994] у больных с умеренно нарушенной функцией (креатинин <3 мг%), получавших рыбий жир по 12 г/сут в течение 2 лет.

Таким образом, исходя из тяжести прогноза различных вариантов IgA-нефропатии, можно рекомендовать следующие терапевтические подходы:

- *больным с изолированной гематурией* (особенно с эпизодами синфарингитной макрогематурии), небольшой протеинурией (<1 г/сут) и нормальной функцией почек агрессивная терапия не показана. Могут быть назначены ингибиторы АПФ (с нефропротективной целью), дипиридамол;
- *больным с риском прогрессирования* (протеинурия >1 г в течение 24 ч, АГ, нормальная или умеренно сниженная функция почек или морфологические признаки активности болезни) могут быть назначены:
  - АПФ-ингибиторы: применение длительное даже при нормальном АД;
  - рыбий жир: 12 г/сут в течение 2 лет (эффективность всё ещё сомнительна);
  - кортикостероиды: приём преднизолона внутрь через день, начиная с 60 мг/сут в течение 3 мес с постепенным снижением дозы;
- *больным с выраженной протеинурией (>3 г/сут) или НС* показана активная терапия — глюкокортикоиды, цитостатики (в том числе в виде ЦФА-пульс-терапии).

Лечение мезангиокапиллярного гломерулонефрита

Лечение этой формы нефрита всё ещё недостаточно разработано. Ряд предлагаемых подходов не имеет достаточного обоснования и многим авторам

представляется спорным. Неблагоприятные прогностические признаки — наличие НС и нарушение функции почек с самого начала заболевания. У больных с НС 10-летняя почечная выживаемость составляет не более 50%.

Следует помнить о возможности вторичных форм мезангиокапиллярного ГН, требующих других терапевтических подходов: это мезангиокапиллярный ГН при хронических инфекциях (в том числе при HBV- и HCV-вирусной инфекции), криоглобулинемии, а также различных формах плазмоклеточных дискразий. При этих заболеваниях могут быть показаны антибактериальная терапия, альфа-интерферон, плазмаферез или химиотерапия.

У остальных больных, если подтверждается идиопатический мезангиокапиллярный ГН, рекомендуются следующие подходы.

БОЛЬНЫЕ БЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Больные с протеинурией менее 3 г/сут и нормальной КФ в активной терапии не нуждаются; при артериальной гипертензии важен строгий контроль АД, предпочтительно ингибиторами АПФ; при большой протеинурии и снижающейся КФ можно применить преднизолон и цитостатики или комбинацию аспирина и дипиридамола.

БОЛЬНЫЕ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кортикостероиды/кортикостероиды и цитостатики

При первой атаке НС и нормальной функции почек можно начинать с кортикостероидов [1 мг/(кг×сут) в течение 2 мес]. При этом результаты лучше у детей, у которых накоплен наибольший опыт длительной стероидной терапии.

При сочетании кортикостероидов с цитостатиками результаты лучше. R. Faedda и соавт. (1994) при лечении 19 больных с глюкокортикоидами (вначале пульсами метилпреднизолона, затем преднизолон внутрь) и циклофосфамидом в среднем в течение 10 лет с последующим наблюдением (7,5 лет) отметили ремиссию у 15 из 19 больных (при этом у 40% больных развилась недостаточность гонад); у части больных были рецидивы, также уступавшие сочетанной терапии. В нашей группе из 28 больных мезангиокапиллярным ГН, получавших цитостатики (ЦФА, хлорбутин или азатиоприн) в сочетании с преднизолоном, 10-летняя почечная выживаемость составила 71%, что существенно выше, чем обычно наблюдается у нелеченых нефротиков с мезангиокапиллярным ГН. В другом нашем исследовании [Шилов Е.М. и др., 1995] из 9 тяжелобольных мезангиокапиллярным ГН, леченных пульсами ЦФА, наилучшие результаты (100% почечная выживаемость через 7 лет) зафиксированы у 4 больных с высоким индексом морфологической активности (>4), получивших в течение 6 мес не менее 6 г препарата. В то же время у 5 больных с таким же индексом активности, но менее активно леченных (получивших менее 6 г препарата), почечная выживаемость была менее 50%.

В связи с этим при выраженном НС или НС со снижающейся функцией почек лучше сразу начинать с сочетания кортикостероидов и цитостатиков (последние можно в виде пульсов ЦФА).

Цитостатики, антикоагулянты и антиагреганты

В неконтролируемых исследованиях комбинация цитостатиков, антикоагулянтов и антиагрегантов давала хорошие результаты. В контролируе-

мом исследовании, оценившем влияние ЦФА, дипиридамола и варфарина, существенного влияния на протеинурию и прогрессирование почечной недостаточности не обнаружено [Cattran D. et al., 1985]. В другом контролируемом исследовании у больных мезангиокапиллярным ГН I типа дипиридамол (225 мг/сут) и аспирин (975 мг/ сут) замедляли скорость прогрессирования в течение первых 4 лет, но к 10-му году эти различия между леченными и нелеченными больными стирались (почечная выживаемость соответственно 49 и 41%) [Donadio J. et al., 1984; Donadio J., Offord K., 1989].

Циклоспорин

Данные о применении циклоспорина при мезангиокапиллярном ГН весьма ограничены. В неконтролируемых исследованиях циклоспорин [4–6 мг/(кг×сут)] в сочетании с низкими дозами преднизолона вызывал умеренное снижение протеинурии [Erbay B. et al., 1988; Cattran D. et al., 1991]. Однако из-за потенциальной нефротоксичности и усиления гипертензии циклоспорин у больных мезангиокапиллярным ГН в настоящее время широко не применяется.

Лечение экстракапиллярного (быстропрогрессирующего) гломерулонефрита

Экстракапиллярный ГН (его клинический эквивалент — БПГН) встречается чаще как проявление системного заболевания (СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.), реже — как идиопатическая болезнь, однако принципы лечения общие.

Прогноз больных БПГН в первую очередь определяется тяжестью (распространённостью) поражения — количеством клубочков, имеющих полулуния. При обширном поражении (полулуния в 50% клубочков и более) БПГН редко подвергается спонтанной ремиссии, и при отсутствии специальной терапии почечная выживаемость не превышает 6–12 мес.

При небольшой степени поражения (30% клубочков и менее), особенно если полулуния наслаиваются на ранее существовавший ГН (например, IgA-нефрит, постстрептококковый нефрит), нарушенная функция почек может спонтанно восстанавливаться, иногда даже до исходного уровня.

При умеренном поражении (30–50% клубочков) потеря почечной функции происходит медленнее, но без лечения всё равно развивается ТПН, поэтому иммунодепрессивная терапия показана всем больным БПГН с обширными полулуниями (при поражении 50% клубочков и более), если только клинические и морфологические прогностические факторы не говорят о необратимости процесса даже при «агрессивном» лечении и если иммуносупрессивная терапия не сопряжена с высоким риском осложнений.

Если невозможно провести биопсию (что является слишком частой ситуацией), подходы к лечению те же (рис. 11-19; табл. 11-7).

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БПГН (ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОГО ГН)

- Для предотвращения необратимой катастрофической потери почечной функции необходимо срочно начинать лечение сразу же после установления клинического диагноза БПГН (остронефритический синдром в сочетании с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью при нормальных размерах почек и исключении других причин ОПН). За-

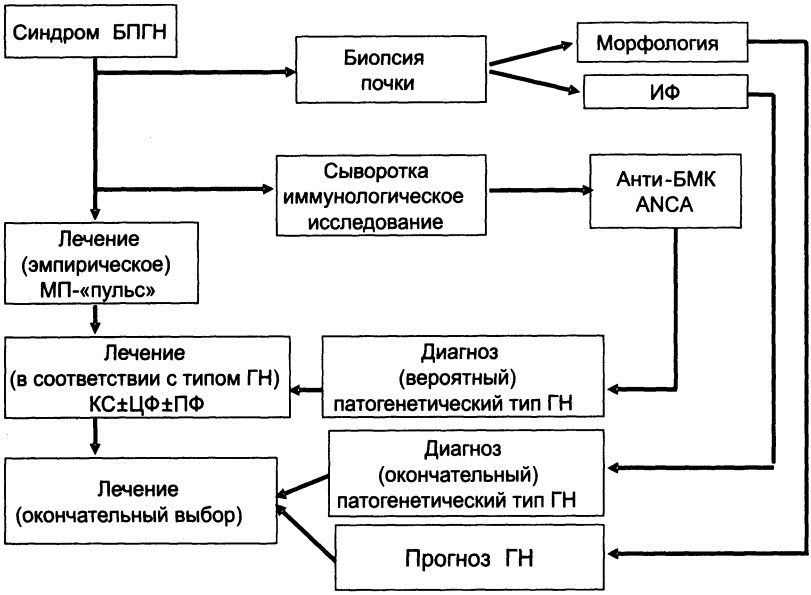


Рис. 11-19. Алгоритм диагностики и лечения быстропрогрессирующего гломерулонефрита. КС — кортикостероиды, ЦФ — циклофосфамид, ПФ — плазмаферез.

держка лечения на несколько дней может ухудшить его эффективность, при развитии анурии лечение почти всегда безуспешно. Это единственная форма ГН, при выборе средств активной терапии которой следует меньше думать о возможности побочных явлений, так как токсичность лечения у больных не может быть тяжелее естественного исхода.

Таблица 11-7. Начальная терапия БПГН (ЭКГН) в зависимости от патогенетического типа и отсутствия или наличия потребности в ГД

Тип*	Серология	Терапия / потребность в ГД	
		нет	есть
I	Анти-БМК-болезнь (а-БМК +) (ANCA −)	КС (внутрь или пульсы) ПФ (интенсивный) ЦФА	Консервативное ведение
II	ИК-болезнь (а-БМК −) (ANCA −)	КС (внутрь или пульсы) ± Цитостатики (ЦФА — пульсы или внутрь)	
III	«Малоиммунный» (а-БМК −) (ANCA +)	КС (внутрь или пульсы) ЦФА	КС (внутрь или пульсы) ЦФА ПФ (интенсивный)

* Патогенетический тип (I,II,III по Glassock, 1997).

- Необходимо (по возможности) экстренное исследование сыворотки на наличие анти-БМК-АТ и ANCA; биопсия желательна для диагноза (выявления ЭКГН и типа свечения АТ — линейного, гранулярного, «малоиммунного») и в большей степени для оценки прогноза и подтверждения необходимости агрессивной терапии.
- Начинать лечение следует без промедления ещё до получения результатов диагностических исследований (серологических, морфологических) с пульс-терапии метилпреднизолоном, что в настоящее время считается международным стандартом. Наш опыт свидетельствует о том, что такая тактика полностью оправдана, в том числе и из-за невозможности проведения биопсии у многих больных. Алкилирующие препараты (лучше ЦФА в сверхвысоких дозах) — необходимый дополнительный к глюкокортикоидам компонент терапии, особенно у больных с васкулитом (локально-почечным или системным) и циркулирующими ANCA.
- Интенсивный плазмаферез в комбинации с иммунодепрессантами является ценным:
  - при анти-БМК-нефрите при условии, что лечение начинают рано, до появления потребности в гемодиализе;
  - у больных с не анти-БМК-нефритом, которые уже нуждаются в гемодиализе, но не имеют морфологических признаков необратимости болезни;
  - может быть полезным и в других ситуациях — перед проведением «пульсов» ЦФА.
- Отдалённый прогноз зависит от тяжести начального повреждения почек, частоты рецидивов, наличия системной болезни. Важная задача дальнейшей терапии — предупреждение и лечение обострений (своевременное повышение дозы иммунодепрессантов) и воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ГН (ингибиторы АПФ).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОТДЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТИПОВ ЭКГН

Анти-БМК-нефрит (тип I по Glassock, 1997), в том числе синдром Гудпасчера. При креатинине <600 мкмоль/л (6,8 мг%) — преднизолон [60 мг/(кг×сут) внутрь], циклофосфамид [2–3 мг/(кг×сут)] и ежедневный интенсивный плазмаферез (10–14 сеансов с удалением за сеанс до 2 л плазмы). По достижении стабильного улучшения дозу преднизолона постепенно снижают в течение последующих 12 нед, а циклофосфамид полностью отменяют после 10 нед лечения. Больным со стабилизировавшейся умеренной почечной недостаточностью и протеинурией показан длительный приём ингибиторов АПФ. При обострениях повторно используют те же подходы (см. табл. 11-7).

При уровне креатинина >600 мкмоль/л агрессивная терапия малоэффективна. Больные, нуждающиеся в гемодиализе, должны лечиться консервативно, за исключением тех случаев, когда болезнь началась недавно с бурным прогрессированием (в течение 1–2 нед) и изменения в почечном биоптате потенциально обратимы (полулуния клеточного типа, тубулярный фиброз отсутствует или умеренный).

Иммунокомплексный БПГН (тип II по Glassock, 1997). Лечение то же, но без плазмафереза. Чаще начинают с внутривенных пульсов метилпредни-

золоном (по 1000 мг в течение 3–5 дней) с дальнейшим приёмом преднизолона внутрь [60 мг/(кг×сут)]. Не все считают необходимостью добавление цитостатиков (ЦФА в пульсах или внутрь) при идиопатическом БПГН; цитостатики, безусловно, эффективны при СКВ или криоглобулинемии (после исключения гепатита, вызванного HCV). При инфекции HCV показано добавление интерферона альфа. Польза плазмафереза доказана лишь при БПГН у больных с криоглобулинемией. В случае ответа на начальную терапию необходим длительный приём преднизолона, в дальнейшем возможен переход на азатиоприн [2 мг/(кг×сут)].

Малоиммунный БПГН, ассоциированный с ANCA (тип III по Glassock, 1997). Чаще всего это больные с некротизирующим васкулитом — системным (гранулёматоз Вегенера или микроскопический полиартериит) или ограниченным только почками. Лучшие результаты получены при лечении ЦФА (внутрь или внутривенно в виде пульсов) в сочетании с глюкокортикоидами (также внутрь или внутривенно). Предложены различные режимы начальной подавляющей и поддерживающей терапии. Больным гранулёматозом Вегенера с ЭКГН III типа и АТ к протеиназе-3 рекомендуется длительный приём циклофосфамида как для подавления активности процесса, так и для поддерживающей терапии. Больным микроскопическим полиартериитом с ЭКГН III типа и АТ к миелопероксидазе рекомендуются более короткий курс циклофосфамида для подавления активности и длительный приём азатиоприна для поддерживающей терапии. Плазмаферез показан при быстром развитии почечной недостаточности и наличии в почечном биоптате потенциально обратимых изменений. Назначают 7–10 сеансов плазмафереза в течение 2 нед. При отсутствии за это время положительного эффекта ПФ отменяют.

Глава 12
Поражение почек при системных заболеваниях

12.1. ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Системная красная волчанка (СКВ) — наиболее частое заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетического несовершенства иммунной системы и характеризующееся выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, нарушением клеточного звена иммунитета, приводящим к развитию иммунокомплексного воспаления. В патологический процесс вовлекаются кожа, суставы, серозные оболочки, лёгкие, сердце, однако наибольшую опасность для жизни больных представляет поражение ЦНС и почек. Клинически поражение почек (волчаночный нефрит) выявляют у 50–70% больных.

Распространённость СКВ в странах Европы составляет 40 на 100 000 населения, а заболеваемость — 5–7 случаев на 100 000 населения, причём эти показатели зависят от расовой принадлежности, возраста и пола. Более 70% пациентов заболевают в возрасте 14–40 лет, пик заболеваемости приходится на 14–25 лет. СКВ у женщин детородного возраста развивается в 7–9 раз чаще, чем у мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология СКВ не известна, и в настоящее время её рассматривают как мультигенное заболевание, поскольку установлен ряд факторов (генетических, половых, факторов внешней среды), играющих роль в развитии иммунных нарушений, которые лежат в основе болезни.

- Значение генетических факторов подтверждается расовыми особенностями болезни, высокой частотой развития патологии у лиц с определёнными гаплотипами системы HLA, её высокой распространённостью среди родственников больных, а также у лиц с дефицитом ранних компонентов системы комплемента (особенно С2-компонента).
- О роли половых гормонов в этиологии свидетельствует значительное преобладание среди больных СКВ женщин, что связывают со способностью эстрогенов подавлять иммунную толерантность и клиренс циркулирующих иммунных комплексов мононуклеарными фагоцитами. Значение гиперэстрогенемии подчёркивают высокая частота начала и обострения СКВ во время беременности и после родов, а также увеличившаяся в последнее время заболеваемость женщин в постменопаузальном периоде, принимающих заместительную гормональную терапию ЛС, содержащими эстрогены.

- Среди факторов окружающей среды наибольшее значение придают ультрафиолетовому излучению (дебют или обострение болезни после инсоляции). Причина этого не ясна, но предполагают, что повреждение кожи, вызванное воздействием этого излучения, усиливает экспрессию аутоантигенов и, следовательно, иммунный ответ.
- Другими экзогенными факторами, нередко вызывающими развитие болезни, служат ЛС (гидралазин, изониазид, метилдопа) и инфекции (в том числе и вирусные).

Волчаночный нефрит — типичный иммунокомплексный нефрит, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом (рис. 12-1). При СКВ происходит поликлональная активация В-клеток, которая может быть обусловлена как первичным генетическим дефектом, так и нарушением функции Т-лимфоцитов и снижением соотношения $CD4^+$- и $CD8^+$-клеток. Выраженная активация В-лимфоцитов сопровождается продукцией широкого спектра аутоантител (в первую очередь, к ядерным и цитоплазматическим белкам) с последующим формированием иммунных комплексов.

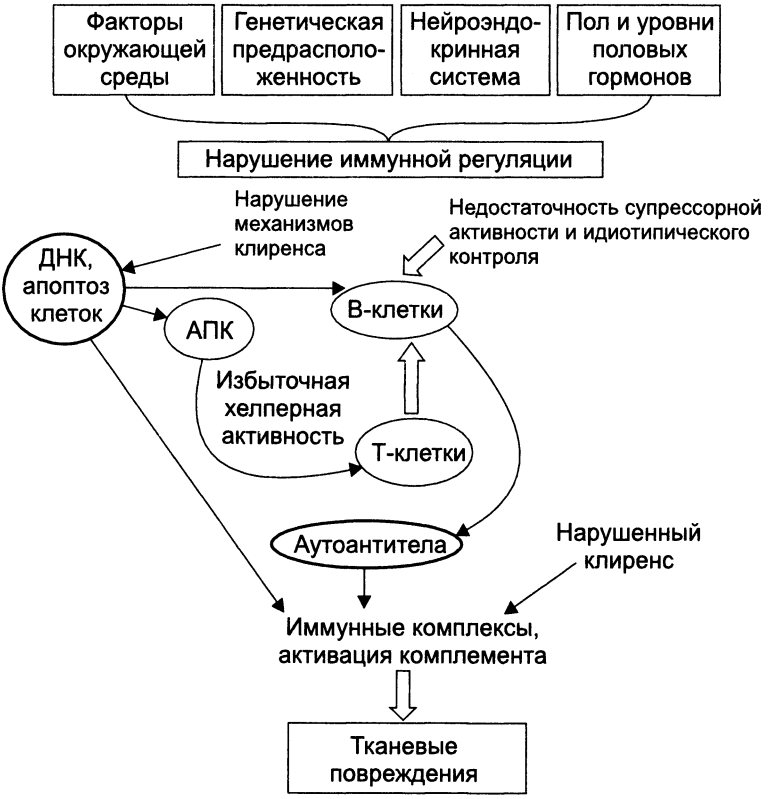


Рис. 12-1. Патогенез системной красной волчанки.

Наибольшее значение в патогенезе волчаночного нефрита имеют АТ к двуспиральной (нативной) ДНК, коррелирующие с активностью нефрита, которые выявляют в составе как циркулирующих, так и фиксированных в клубочках почек ИК. Выработка АТ к ДНК, которая не присутствует в свободном виде вне клеток (в сочетании с гистонами она образует нуклеосомы в составе сложной структуры ядерного хроматина) и, таким образом, недоступна иммунной системе, становится возможной вследствие потери иммунной толерантности к собственным Аг. Это явление, в свою очередь, связано с нарушением процесса апоптоза — физиологического удаления старых и повреждённых клеток. Нарушенный апоптоз приводит к появлению свободных нуклеосом, которые в результате дефектного фагоцитоза, наряду с другими компонентами ядер погибших клеток, попадают во внеклеточную среду и стимулируют иммунную систему к выработке аутоантител (в первую очередь, АТ к нуклеосомам, часть из которых является АТ к ДНК).

Кроме АТ к ДНК выделяют целый ряд аутоантител к различным клеточным структурам, роль которых в патогенезе СКВ неравнозначна. Некоторые из них обладают высокой специфичностью и патогенностью. В частности, анти-Sm АТ патогномоничны для СКВ в целом и, как полагают, служат ранним доклиническим маркёром болезни, а анти-Ro и анти-C1q АТ ассоциированы с тяжёлым поражением почек. С наличием антифосфолипидных АТ связывают развитие при СКВ антифосфолипидного синдрома (см. главу «Поражение почек при антифосфолипидном синдроме»).

Депозиты иммунных комплексов в почечных клубочках образуются вследствие локального формирования или отложения циркулирующих иммунных комплексов. На образование депозитов влияют размер, заряд, авидность иммунных комплексов, способность мезангия к их элиминации и локальные внутрипочечные гемодинамические факторы. Определённое значение имеют количество и локализация иммунных депозитов, выраженность воспалительного ответа в клубочках. Вызывая активацию системы комплемента, ИК способствуют миграции в клубочки моноцитов и лимфоцитов, которые выделяют цитокины и другие медиаторы воспаления, активирующие коагуляционный каскад, клеточную пролиферацию и накопление экстрацеллюлярного матрикса.

Помимо иммунных комплексов, в прогрессировании волчаночного нефрита играют роль и другие патогенетические факторы: повреждение эндотелия антифосфолипидными АТ с последующим нарушением продукции простациклина и активацией тромбоцитов, что ведёт к микротромбозам капилляров клубочков, АГ (тяжесть которой обусловлена активностью волчаночного нефрита) и гиперлипидемия при наличии НС. Эти факторы способствуют дальнейшему повреждению клубочков.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания полиморфна и складывается из сочетания различных симптомов, часть из которых специфична для СКВ.

- Повышение температуры тела (от субфебрилитета до высокой лихорадки).
- Поражение кожи: наиболее часто отмечают эритему лица в виде «бабочки», дискоидные высыпания, однако возможны эритематозные вы-

сыпания другой локализации, а также более редкие виды поражения кожи (уртикарные, геморрагические, папулонекротические высыпания, сетчатое или древовидное ливедо с изъязвлением).
- Поражение суставов чаще представлено полиартралгиями и артритами мелких суставов кистей, редко сопровождающимися деформацией суставов.
- Полисерозит (плеврит, перикардит).
- Периферические васкулиты: капилляриты кончиков пальцев, реже ладоней и подошв, хейлит (васкулиты вокруг красной каймы губ), энантема слизистой оболочки полости рта.
- Поражение лёгких: фиброзирующий альвеолит, дисковидные ателектазы, высокое стояние диафрагмы, приводящие к развитию рестриктивной дыхательной недостаточности.
- Поражение ЦНС: волчаночный цереброваскулит, наиболее часто проявляющийся интенсивными головными болями, судорожными припадками, психическими нарушениями. К более редким поражениям нервной системы относят поперечный миелит, имеющий неблагоприятное прогностическое значение.
- Поражение сердца: чаще развивается миокардит, реже эндокардит Либмана–Сакса; возможно также поражение коронарных сосудов.
- Поражение почек: ГН различной степени тяжести.
- Трофические расстройства: быстрая потеря массы тела, алопеция, поражение ногтей.
- Лимфаденопатия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от характера начала, темпов прогрессирования заболевания, полисиндромности процесса выделяют острое, подострое и хроническое течение СКВ (классификация В.А. Насоновой, 1972).
- При остром течении болезнь начинается внезапно с высокой лихорадки, полиартрита, серозита, кожных высыпаний. Уже в дебюте заболевания или в ближайшие месяцы отмечают признаки поражения жизненно важных органов, главным образом почек и ЦНС.
- При наиболее частом, подостром течении болезнь развивается более медленно, волнообразно. Висцериты появляются не одновременно с поражением кожи, суставов, серозных оболочек. Характерная для СКВ полисиндромность формируется в течение 2–3 лет.
- Хроническое течение болезни длительное время проявляется рецидивами тех или иных синдромов: суставного, Рейно, Верльгофа; висцеральные поражения развиваются поздно.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Клиническая картина

Волчаночный нефрит — наиболее серьёзное органное поражение при СКВ, обнаруживаемое у 60% взрослых пациентов и 80% детей, тем не менее ранним симптомом волчанки, наряду с артралгиями, поражением кожи

и серозных оболочек, волчаночный нефрит является лишь у 25% больных, а среди пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 50 лет — менее чем у 5%. Частота возникновения волчаночного нефрита зависит от характера течения и активности болезни: наиболее часто почки поражаются при остром и подостром течении и значительно реже — при хроническом. Волчаночный нефрит, как правило, развивается в первые годы после начала СКВ, при высокой иммунологической активности, во время одного из обострений болезни. В редких случаях данное поражение почек бывает первым признаком болезни, предшествующим её экстраренальным проявлениям («нефритическая» маска СКВ, протекающая обычно с НС, который может у части больных рецидивировать в течение нескольких лет до развития системных проявлений или признаков иммунологической активности болезни). Наиболее острые и активные формы нефрита развиваются преимущественно у молодых пациентов, у лиц старшего возраста чаще выявляют более спокойное течение как волчаночного нефрита, так и СКВ. По мере увеличения продолжительности болезни частота волчаночного нефрита возрастает.

Клиническая картина волчаночного нефрита крайне разнообразна: от персистирующей минимальной протеинурии, не отражающейся на самочувствии больных и практически не влияющей на прогноз болезни, до тяжелейшего подострого (быстропрогрессирующего) нефрита с отёками, анасаркой, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. У 75% больных поражение почек развивается на фоне развёрнутой клинической картины болезни или при наличии 1 или 2 симптомов (чаще артралгии, эритема или полисерозит). В таких случаях иногда именно присоединение признаков поражения почек позволяет поставить правильный диагноз, несмотря на отсутствие каких-либо симптомов, свойственных только волчаночной нефропатии.

Патоморфология

Морфологическая картина волчаночного нефрита отличается значительным полиморфизмом. Наряду с гистологическими изменениями, свойственными ГН вообще (пролиферация клеток клубочков, расширение мезангиума, изменения базальных мембран капилляров, поражение канальцев и интерстиция), отмечают специфические (хотя и не патогномоничные) именно для волчаночного нефрита морфологические признаки: фибриноидный некроз капиллярных петель, патологические изменения клеточных ядер (кариорексис и кариопикноз), резкое очаговое утолщение базальных мембран капилляров клубочков в виде «проволочных петель», гиалиновые тромбы, гематоксилиновые тельца.

При иммуногистохимическом исследовании в клубочках выявляют отложения IgG, часто в сочетании с IgM и IgA, а также С3-компонент комплемента и фибрин. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают депозиты иммунных комплексов различной локализации: субэндотелиальные, субэпителиальные, интрамембранозные и мезангиальные. Патогномоничным признаком волчаночного нефрита служат внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочка, напоминающие парамиксовирусы.

В 50% случаев, помимо гломерулярных, отмечают также тубулоинтерстициальные изменения (в виде дистрофии и атрофии эпителия канальцев, инфильтрации интерстиция мононуклеарными клетками, очагов склероза). Как правило, выраженность тубулоинтерстициальных изменений соответствует тяжести гломерулярного поражения; изолированное тубулоинтерстициальное поражение возникает крайне редко. У 20–25% больных обнаруживают поражение мелких сосудов почек.

Морфологическая классификация

Согласно морфологической классификации отечественных авторов [Серов В.В., 1980], выделяют следующие формы волчаночного нефрита.

- Очаговый волчаночный пролиферативный нефрит.
- Диффузный волчаночный пролиферативный нефрит.
- Мембранозный.
- Мезангиопролиферативный.
- Мезангиокапиллярный.
- Фибропластический.

Морфологическая классификация волчаночного нефрита, предложенная ВОЗ в 1982 г. и одобренная в 2004 г. Международным обществом нефрологов, внёсшим в неё дополнения и уточнения, включает 6 классов изменений.

- I класс — минимальный мезангиальный волчаночный нефрит: при световой микроскопии клубочки выглядят нормальными, а при иммунофлюоресцентной — в мезангии выявляют иммунные депозиты.
- II класс — мезангиопролиферативный волчаночный нефрит: при световой микроскопии отмечают мезангиальную гиперклеточность разной степени или расширение мезангиального матрикса.
- III класс — очаговый волчаночный нефрит: при световой микроскопии обнаруживают менее чем в 50% клубочков активный или неактивный сегментарный (поражение менее 50% сосудистого пучка) или глобальный (поражение более 50% сосудистого пучка) эндокапиллярный или экстракапиллярный ГН, также с вовлечением мезангия.
- IV класс — диффузный волчаночный нефрит: при световой микроскопии более чем в 50% клубочков выявляют сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный ГН, включающий некротизирующие изменения, а также вовлечение мезангия. При этой форме обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты.
- V класс — мембранозный волчаночный нефрит характеризуется наличием субэпителиальных иммунных депозитов, выявляемых при иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии, и значительным утолщением капиллярной стенки клубочков.
- VI класс — склерозирующий волчаночный нефрит, при котором более 90% клубочков полностью склерозировано.

При сравнении последних 2 классификаций можно выявить их сходство: II класс по классификации ВОЗ близок мезангиопролиферативному ГН по классификации В.В. Серова, V класс по классификации ВОЗ полностью соответствует мембранозному нефриту в отечественной классификации, VI класс — фибропластическому, тем не менее III и IV классы по классификации ВОЗ — более широкие понятия, чем очаговый и диффузный

волчаночный нефрит по классификации В.В. Серова, поскольку включают в себя кроме очагового и диффузного пролиферативного волчаночного нефрита ряд случаев мезангиопролиферативного и мезангиокапиллярного ГН по отечественной классификации. Морфологический тип болезни лежит в основе выбора оптимальной терапии волчаночного нефрита.

Клинические варианты волчаночного нефрита

Современная клиническая классификация волчаночного нефрита была предложена И.Е. Тареевой (1976). В зависимости от тяжести клинической картины, характера течения, прогноза можно выделить несколько вариантов волчаночного нефрита, при которых необходимы различные терапевтические подходы.

- Активный нефрит.
  - Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит.
  - Медленно прогрессирующий волчаночный нефрит:
    - с НС;
    - с выраженным мочевым синдромом.
- Неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия.

Клиническая картина волчаночного нефрита зависит от его морфологического варианта.

- Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит развивается у 10–15% больных.
  - По клинической картине он соответствует классическому подострому злокачественному ГН и характеризуется бурным нарастанием почечной недостаточности, обусловленной активностью почечного процесса, а также НС, эритроцитурией и АГ, преимущественно тяжёлого течения.
  - Особенностью быстропрогрессирующего волчаночного нефрита служит частое (более чем у 30% больных) развитие синдрома ДВС, клинически проявляющегося кровоточивостью (кожный геморрагический синдром, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения) и тромбозами и характеризующегося такими лабораторными признаками как появление или нарастание тромбоцитопении, анемии, снижение содержания фибриногена в крови, повышение концентрации продуктов деградации фибрина в крови.
  - Нередко быстропрогрессирующий волчаночный нефрит сочетается с поражением сердца и ЦНС.
  - Морфологически данному варианту чаще соответствует диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (IV класс), часто с полулуниями (рис. 12-2, см. цветную вклейку).
  - Выделение этой формы заболевания обусловлено тяжёлым прогнозом, сходством клинической картины с другими быстропрогрессирующими нефритами, необходимостью применения максимально активной терапии.
- Активный волчаночный нефрит с НС развивается у 30–40% больных. Люпус-нефрит — одна из наиболее частых причин НС у молодых женщин. К особенностям волчаночного НС относят редкость очень высокой протеинурии (такой, какую наблюдают, например, при амилоидозе

почек) и, следовательно, меньшую выраженность гипопротеинемии и гипоальбуминемиии, частое сочетание с АГ и гематурией, меньшую склонность к рецидивированию, чем при ХГН. У большинства больных отмечают гипергаммаглобулинемию, иногда выраженную, и, в отличие от пациентов с другой этиологией НС, умеренно повышенные уровни α_2-глобулинов и холестерина. При морфологическом исследовании обычно выявляют диффузный или очаговый пролиферативный волчаночный нефрит, реже — мембранозный (III, IV и V классы соответственно) (см. рис. 12-2, 12-3 и 12-4, см. цветную вклейку).

- Активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом, характеризующийся протеинурией от 0,5 до 3 г/сут, эритроцитурией, лейкоцитурией, наблюдают примерно у 30% больных.
  - Гематурия — важный критерий активности волчаночного нефрита. У большинства больных выявляют выраженную и стойкую микрогематурию, обычно в сочетании с протеинурией, а в 2—5% случаев отмечают макрогематурию. Изолированную гематурию (гематурический нефрит) отмечают редко.
  - Лейкоцитурия может быть следствием как собственно волчаночного процесса в почках, так и присоединения вторичной ИМП. Чтобы дифференцировать эти процессы (для решения вопроса о своевременном начале антибактериальной терапии), целесообразно исследовать лейкоцитарную формулу осадка мочи: в случае обострения волчаночного нефрита обнаруживают лимфоцитурию (лимфоцитов более 20%), а при вторичной инфекции в осадке мочи преобладают нейтрофилы (более 80%).
  - АГ отмечают более чем у 50% больных с этой формой волчаночного нефрита.
  - Морфологическая картина одинаково часто представлена пролиферативным волчаночным нефритом и мезангиальными формами болезни (классы II, III, IV) (рис. 12-5, см. цветную вклейку).
  - Если у больных с быстропрогрессирующим волчаночным нефритом и активным волчаночным нефритом с НС в клинической картине доминируют признаки поражения почек, то у пациентов с выраженным мочевым синдромом на первый план выступают экстраренальные поражения (кожи, суставов, серозных оболочек, лёгких).
- Волчаночный нефрит с минимальным мочевым синдромом характеризуется протеинурией менее 0,5 г/сут (субклиническая протеинурия) без лейкоцитурии и, главное, без эритроцитурии. Заболевание протекает с сохранением функций почек в норме и без АГ. Выделение такого типа нефрита имеет значение для выбора терапии; при этом интенсивность лечения определяется поражениями других органов. Морфологические изменения соответствуют I или II классу, хотя иногда они сопровождаются тубулоинтерстициальным и фибропластическим компонентами.

Среди клинических проявлений волчаночного нефрита серьёзное прогностическое значение имеют почечная недостаточность и АГ.

- Почечная недостаточность — основной симптом быстропрогрессирующего волчаночного нефрита. Для диагностики важен темп прироста концентрации креатинина в крови: удвоение содержания креатинина менее чем за 3 мес служит критерием быстрого прогрессирования. У

небольшой части пациентов с волчаночным нефритом (5–10%) отмечают ОПН, которая, помимо высокой активности нефрита, может быть обусловлена синдромом ДВС, тромботической микроангиопатией внутрипочечных сосудов при антифосфолипидном синдроме (см. главу «Поражение почек при антифосфолипидном синдроме»), присоединением вторичной инфекции, а также лекарственным поражением почек в результате антибактериальной терапии. В отличие от брайтова нефрита, у больных СКВ развитие почечной недостаточности не означает отсутствие активности болезни даже при наличии клинических признаков уремии, в связи с чем часть пациентов нуждаются в продолжении иммуносупрессивной терапии и после начала гемодиализа.

- Артериальная гипертензия возникает в среднем у 60–70% больных волчаночным нефритом. Частота развития АГ и состояние гемодинамики тесно связаны со степенью активности нефрита (так, при быстропрогрессирующем нефрите АГ отмечают у 93% пациентов, а при неактивном — у 39%). Повреждающее действие АГ на почки, сердце, головной мозг и кровеносные сосуды при СКВ усугубляется аутоиммунным повреждением этих же органов-мишеней. Артериальная гипертензия ухудшает общую и почечную выживаемость, увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и развития ХПН. Нормализация АД при достижении ремиссии волчаночного нефрита также подтверждает связь АГ при люпус-нефрите с выраженностью активности процесса. Нефросклероз влияет на АД лишь в тех случаях, когда он достигает значительной выраженности. При умеренной активности волчаночного нефрита и СКВ в целом особую роль в качестве причины АГ приобретает антифосфолипидный синдром.

Риск развития «стероидной» АГ у больных СКВ составляет 8–10%, а при поражении почек — до 20%. Для развития «стероидной» АГ имеют значение не только доза, но и длительность лечения глюкокортикоидами.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования при волчаночном нефрите направлены на выявление признаков СКВ и симптомов, характеризующих активность волчаночного нефрита и состояние функции почек.

К характерным лабораторным нарушениям относят анемию, лейкопению с лимфопенией, тромбоцитопению, резкое повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемию, наличие LE-клеток, антинуклеарного фактора и АТ к нативной ДНК, гипокомплементемию (снижение общей гемолитической активности комплемента СН-50, а также фракций С3 и С4).

Об активности волчаночного нефрита судят по выраженности протеинурии, наличию остронефритического и/или нефротического синдромов, характеру мочевого осадка, ухудшению состояния функции почек (повышению концентрации креатинина в крови и снижению СКФ).

Дифференциальная диагностика

При развёрнутой клинической картине СКВ диагностика волчаночного нефрита практически не представляет трудности. Диагноз устанавливают при наличии любых 4 и более из 11 диагностических критериев Американского общества ревматологов (1997).

- Эритема лица («бабочка»).
- Дискоидная сыпь.
- Фоточувствительность.
- Хейлит, язвы полости рта.
- Неэрозивный артрит.
- Серозит (плеврит, перикардит).
- Поражение почек (протеинурия более 0,5 г/сут и/или гематурия).
- Неврологические расстройства (судороги или психозы).
- Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения и/или лимфопения, тромбоцитопения).
- Повышение титра АТ к ДНК, наличие АТ к Sm-Аг, антифосфолипидных АТ (включая IgG и IgM АТ к кардиолипину или волчаночный антикоагулянт).
- Положительный тест на антинуклеарный фактор.

Дифференциальную диагностику при волчаночном нефрите следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек: узелковым полиартериитом, пурпурой Шёнлейна–Геноха, лекарственной болезнью, аутоиммунным гепатитом, ревматоидным артритом, миеломной болезнью, инфекциями (подострый инфекционный эндокардит, туберкулёз). При стёртых системных проявлениях необходимо дифференцировать волчаночный нефрит от хронического ГН. В этих случаях неоценимую помощь может оказать биопсия почки, поскольку при гистологическом исследовании полученного материала могут быть выявлены специфические морфологические признаки люпус-нефрита.

- Узелковый полиартериит, в отличие от СКВ, развивается преимущественно у мужчин в возрасте 30–50 лет и протекает с периферическими асимметричными полиневритами, абдоминалгиями, коронариитом, лейкоцитозом. Поражение почек при узелковом полиартериите проявляется васкулитом почечных сосудов с развитием стойкой, часто ЗАГ при умеренно выраженном мочевом синдроме (протеинурия, часто в сочетании с микрогематурией). НС формируется крайне редко.
- Поражение почек при пурпуре Шёнлейна–Геноха (геморрагический васкулит) часто сочетается с поражением крупных суставов, кожи (характерны рецидивирующие симметричные геморрагические высыпания на голенях, ягодицах, локтях), болевым абдоминальным синдромом. Заболевают чаще дети и подростки, нередко после респираторной инфекции. Нефрит, как правило, протекает с необычной для СКВ макрогематурией и высоким уровнем IgA в крови.
- Близкая к волчаночному нефриту клиническая картина может возникать при ревматоидном артрите с поражением почек, особенно при наличии других системных проявлений (лимфаденопатия, анемия, поражение лёгких). Однако ревматоидному артриту свойственны длительное течение болезни с развитием стойких деформаций суставов, выраженные рентгенологические изменения (эрозивный артрит), высокие титры ревматоидного фактора в крови (при СКВ ревматоидный фактор в крови отмечают не часто и в низких титрах). При биопсии почки более чем у 30% пациентов выявляют амилоид, который при СКВ практически не обнаруживают.

- Иногда трудно дифференцировать волчаночный нефрит от поражения почек при лекарственной болезни, а также при аутоиммунном гепатите из-за многочисленных системных проявлений, свойственных этим заболеваниям так же, как и СКВ.
  - Поражение почек при лекарственной болезни чаще протекает по типу интерстициального нефрита, характерной особенностью которого, помимо умеренного мочевого синдрома и ОПН разной степени выраженности, считают канальцевые нарушения, проявляющиеся в первую очередь снижением относительной плотности мочи. При морфологическом исследовании отмечают преобладание изменений канальцев и интерстиция.
  - При аутоиммунном гепатите нефрит редко сопровождается массивной протеинурией; для него наиболее характерен тубулоинтерстициальный компонент, часто с выраженными канальцевыми дисфункциями. Решающее дифференциально-диагностическое значение имеют признаки серьёзного поражения печени.
- Дифференциальную диагностику волчаночного нефрита с миеломной нефропатией проводят у женщин старше 40 лет при наличии резко увеличенной СОЭ, анемии, болей в костях в сочетании с массивной протеинурией без формирования НС или прогрессирующей почечной недостаточностью. Миеломную болезнь подтверждают с помощью рентгенологического исследования плоских костей, иммуноэлектрофореза белков крови и мочи, стернальной пункции. Биопсия почки при подозрении на миеломную болезнь проводить нежелательно из-за опасности кровотечения.
- Для больных СКВ крайне важна дифференциальная диагностика с инфекциями, требующими массивной антибактериальной терапии, в первую очередь с подострым инфекционным эндокардитом и туберкулёзом с параспецифическими реакциями.
  - Подострый инфекционный эндокардит протекает с лихорадкой, лейкоцитозом, реже лейкопенией, анемией, повышением СОЭ, поражением сердца, иногда почек. Нефрит чаще имеет гематурический характер, однако возможно развитие НС и даже БПГН. Важным дифференциально-диагностическим признаком служит формирование аортальной недостаточности, которая крайне редко развивается при эндокардите Либмана–Сакса у больных СКВ. Важное дифференциально-диагностическое значение имеют «малые» признаки подострого инфекционного эндокардита: симптомы барабанных палочек и часовых стёкол, признак Лукина–Либмана, положительный симптом щипка. В сомнительных случаях необходимы посев крови и пробное лечение высокими дозами антибактериальных ЛС.
  - Не менее важно исключить туберкулёз (который может присоединиться к волчаночному нефриту после массивной иммунодепрессивной терапии).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика при волчаночном нефрите зависит от активности болезни, клинического и морфологического варианта нефрита. Проведение биопсии почки необходимо для определения характеристики морфологи-

ческих изменений с целью выбора адекватной терапии, а также для оценки прогноза заболевания. Проводимая терапия должна соответствовать активности болезни: чем выше активность и тяжелее клинические и морфологические признаки заболевания, тем раньше следует назначать активную терапию. Значительные успехи в лечении волчаночного нефрита достигнуты за последние 20 лет благодаря разработке комплексных терапевтических схем, включающих в себя в основном две группы ЛС.

- Глюкокортикоиды.
  - Внутривенное введение «ударных» доз метилпреднизолона или преднизолона (пульс-терапия глюкокортикоидами) способствует более быстрому достижению эффекта у больных с высокой активностью болезни и позволяет уменьшить длительность перорального применения в высоких дозах, что снижает риск развития побочных реакций. При наличии НС, быстром ухудшении функций почек или тем более при их сочетании оправдано проведение пульс-терапии в начале заболевания.
  - После пульс-терапии для достижения стойкого эффекта необходимо продолжать приём глюкокортикоидов внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/кг. Вместе с тем длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжёлых, иногда угрожающих жизни осложнений.
  - Сопутствующую тяжёлую АГ не относят к противопоказаниям к назначению глюкокортикоидов, поскольку она в большинстве случаев служит отражением активности процесса и исчезает при ремиссии заболевания.
- Цитостатики — вторая группа ЛС, применение которых патогенетически обосновано при волчаночном нефрите. В основном назначают алкилирующие агенты (циклофосфамид, реже хлорбутин) и антиметаболиты (азатиоприн). В последнее время всё шире применяют микофенолата мофетил.
  - Среди цитостатиков преимущество отдают циклофосфамиду, который назначают перорально или внутривенно (пульс-терапия). Терапия циклофосфамидом показана при активных формах волчаночного нефрита, особенно при быстропрогрессирующем волчаночном нефрите с морфологическими признаками IV класса.
  - Азатиоприн обычно используют при медленно прогрессирующих формах и для поддерживающей терапии.
  - Микофенолата мофетил — селективный цитостатик с клиническим эффектом, схожим с азатиоприном; ЛС назначают при активном волчаночном нефрите в качестве альтернативы азатиоприну и циклофосфамиду.
  - Циклоспорин А по клиническому эффекту превосходит глюкортикоиды, благодаря способности подавлять продукцию интерлейкина-2, блокируя Т-хелперы, тем не менее его эффект на синтез АТ к нативной ДНК минимален. Данное обстоятельство, а также нефротоксичность ограничивают успешность его применения при острой волчанке. Циклоспорин А можно использовать при медленно прогрессирующих формах волчаночного нефрита, протекающих без тяжёлой артериальной гипертензии и выраженного склероза почечной ткани, а также в качестве поддерживающей терапии как ЛС,

позволяющее снизить дозу глюкокортикоидов, и для уменьшения протеинурии у больных с тяжёлым НС.

- Теоретической основой внутривенного назначения γ-глобулина считают изменение структуры антиидиотипа антиидиотипическими АТ. Эти препараты используют только в случаях, резистентных к обычной иммуносупрессивной терапии. Однако после улучшения часто развиваются рецидивы, и у больных с НС отмечают транзиторное ухудшение почечной функции, в некоторых случаях в результате осмотического действия глюкозы.

Иногда в комплексном лечении тяжёлых форм волчаночного нефрита используют антикоагулянты. Аминохинолиновые препараты для подавления активности волчаночного нефрита неэффективны, и их назначают лишь при периферических формах СКВ. НПВС, сохраняющие свою актуальность при экстраренальных проявлениях болезни, при волчаночном нефрите не используются из-за того, что эти ЛС могут привести к снижению клубочковой фильтрации. Среди экстракорпоральных методов лечения актуальным остаётся плазмаферез.

Современное лечение волчаночного нефрита (как в дебюте, так и при обострении) складывается из периода интенсивной иммуносупрессивной терапии (индукционная терапия) и следующего за ней периода длительной и менее интенсивной поддерживающей терапии. Задачи индукционной терапии — затормозить развитие повреждения, восстановить функции почек и индуцировать ремиссию волчаночного нефрита, контролируя иммунологическую активность процесса. Для закрепления ремиссии и предупреждения обострений назначают поддерживающую терапию ЛС или режимами лечения с меньшим риском осложнений.

Индукционная терапия активных форм волчаночного нефрита заключается в назначении комбинированной пульс-терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, а поддерживающая терапия может быть либо продолжением пульс-терапии циклофосфамидом в меньших дозах и с большими интервалами, либо заменой последнего азатиоприном или микофенолата мофетилом. Критериями ответа на индукционную терапию при пролиферативных формах волчаночного нефрита служат уменьшение гематурии, лейкоцитурии и количества клеточных цилиндров в осадке мочи, снижение или, по крайней мере, стабилизация концентрации креатинина в крови (при этом у пациентов с необратимыми морфологическими изменениями в ткани почек нормализации содержания креатинина в крови может и не произойти), а также уменьшение протеинурии. Однако максимальное снижение экскреции белка происходит через существенно больший промежуток времени, чем уменьшение «активности» мочевого осадка и даже улучшение функции почек. Ремиссию волчаночного нефрита определяют как «неактивный» мочевой осадок; концентрацию креатинина в крови — не более 1,4 мг/дл и суточную протеинурию — не более 330 мг.

Кроме иммуносупрессивной при волчаночном нефрите показана также ренопротективная терапия, направленная на уменьшение риска неиммунного прогрессирования нефрита, обусловленного внутриклубочковой гипертензией в сохранных клубочках.

- С этой целью назначают ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладающие, помимо антигипертензивного, антипротеинуричесим действием.

- Другим методом ренопротекции служит контроль гиперлипидемии (развитие которой связано с наличием НС и/или антифосфолипидными АТ), для чего назначают гиполипидемические препараты.

При активных формах волчаночного нефрита показано безотлагательное начало иммуносупрессивной терапии.

- Для терапии быстропрогрессирующего волчаночного нефрита, прогноз которого неблагоприятный и зависит от своевременного проведения максимально активной терапии, препаратом выбора считают циклофосфамид в виде пульс-терапии.
  - ЛС вводят в дозе 15–20 мг/кг массы тела с поправкой на концентрацию креатинина в крови и СКФ (при содержании креатинина в крови 350 мкмоль/л и более и СКФ 50 мл/мин и менее дозу следует снизить в 2 раза) с интервалом 3–4 нед в сочетании с терапией глюкокортикоидами. Пульс-терапию циклофосфамидом необходимо проводить непрерывно на протяжении не менее 6 мес (один сеанс пульс-терапии в месяц), а в дальнейшем — в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей: при полном восстановлении функции почек и минимальных проявлениях мочевого синдрома (отсутствие гематурии) можно уменьшить дозу циклофосфамида и увеличить интервалы между сеансами пульс-терапии (через 2, затем через 3 мес) с последующей полной отменой ЛС.
  - Первый сеанс пульс-терапии циклофосфамидом желательно сочетать с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1 г в течение 3 сут), одновременно с назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки. Можно повторять пульсы метилпреднизолона в ситуациях, когда возникает необходимость быстро снизить дозу назначаемых внутрь глюкокортикоидов (в связи с осложнениями), а активность процесса остаётся высокой. После внутривенного введения метилпреднизолона дозу перорального преднизолона можно значительно снизить. Продолжать приём преднизолона внутрь в суточной дозе 1 мг/кг массы тела в сутки следует в течение 6–8 нед с постепенным её снижением к 6 мес до 20–30 мг/сут и в последующие 6 мес до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую следует принимать в течение 2–3 лет, а иногда 5 лет и пожизненно. Обычно при такой терапии быстропрогрессирующего волчаночного нефрита клинико-лабораторной ремиссии достигают через 1,5–2 года.
  - При быстром прогрессировании почечной недостаточности возможно проведение плазмафереза (3 раза в неделю в течение 1–3 нед или 1 раз в 2–3 нед, всего 6–8 процедур), желательно с заменой удалённой плазмы адекватным объёмом свежезамороженной плазмы из расчета 15–20 мг/кг массы тела. Плазмаферез используют для удаления циркулирующих иммунореактантов, но единого мнения о целесообразности его применения при волчаночном нефрите нет.
  - В случае необходимости иммуносупрессивную терапию целесообразно проводить на фоне сеансов гемодиализа. При выявлении клинических и лабораторных признаков синдрома ДВС показаны инфузии свежезамороженной плазмы (или плазмаферез) в сочетании с назначением антикоагулянтов (гепарин*), антиагрегантов, ингибиторов протеолиза, препаратов реологического действия. Необходимо корригировать АГ с обязательным применением ингибиторов АПФ.

- При медленно прогрессирующем варианте волчаночного нефрита с нефротическим или активным мочевым синдромом возможен любой морфологический вариант болезни.
  - Подходы к лечению при диффузном или очаговом волчаночным нефрите и мезангиокапиллярном ГН должны быть почти такими же активными, как и при быстропрогрессирующем волчаночном нефрите, поскольку при неадекватной терапии болезнь может прогрессировать с развитием почечной недостаточности.
  - При других морфологических вариантах (мембранозном и мезангиопролиферативном) режим иммуносупрессии может быть более мягким: сочетанная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом в начале лечения с последующим назначением преднизолона в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки, в сочетании с пульс-терапией циклофосфамидом или преднизолон в дозе 50–60 мг/сут + циклофосфамид в дозе 100–150 мг/сут внутрь в течение 2–3 мес. Затем суточные дозы преднизолона снижают до 20–30 мг, а циклофосфамида до 100–50 мг (или заменяют его азатиоприном в той же дозе) и продолжают лечение до достижения ремиссии.
  - При отсутствии морфологического подтверждения волчаночного нефрита показаниями к активной терапии служат НС, выраженная эритроцитурия, АГ, признаки нарушения функции почек. При изолированной протеинурии с незначительной эритроцитурией возможно менее активное лечение (монотерапия преднизолоном в дозе 50–60 мг/сут), однако при устойчивом к лечению мочевом синдроме (сохраняющемся более 8 нед) к терапии следует добавить цитостатические ЛС.

Снижение дозы кортикостероидов и цитостатиков следует проводить очень медленно (значительно медленнее, чем при брайтовом нефрите). После достижения ремиссии в любом случае необходима длительная поддерживающая терапия. Показанием к отмене иммуносупрессивной терапии, независимо от клинической и морфологической формы болезни, служит отсутствие признаков активности нефрита (протеинурия не более 0,5 г/сут без эритроцитурии) и серологических признаков активности болезни в течение не менее 2 лет.

Заместительная почечная терапия при волчаночном нефрите

В настоящее время только у 10–15% больных волчаночным нефритом развивается терминальная почечная недостаточность. При её развитии необходима заместительная почечная терапия — диализ и трансплантация почки.

Примерно у 30–35% пациентов с волчаночным нефритом, достигших ТПН, отмечают ремиссию СКВ. Однако особенностью терминальной стадии волчаночного нефрита, в отличие от ХГН, является сохраняющаяся в ряде случаев высокая активность волчаночного процесса, представленная экстраренальными симптомами (или изолированными лабораторными нарушениями, в целом сохраняющимися примерно у 30% больных, которым проводят гемодиализ), несмотря на развитие нефросклероза, что диктует необходимость продолжать иммуносупрессивную терапию на фоне гемодиализа. Выживаемость пациентов с волчаночным нефритом, которым проводят диализ, сопоставима с выживаемостью больных с другими

заболеваниями и варьирует от 70 до 90% (5-летняя выживаемость). Вид диализной терапии (гемодиализ или ПД) на выживаемость не влияет.

Трансплантацию почки производят больным с развёрнутой клинической картиной уремии, обязательно при отсутствии признаков активности СКВ. Результаты трансплантации сравнимы с таковыми в других группах больных.

ПРОГНОЗ

На течение и прогноз СКВ и волчаночного нефрита, в частности, в последние десятилетия наибольшее влияние оказывает иммуносупрессивная терапия. Применение сначала глюкокортикоидов, а затем и цитостатических ЛС привело к увеличению 5-летней выживаемости больных СКВ в целом с 49 до 92% (1960–1995), больных волчаночным нефритом — с 44 до 82%, в том числе при наиболее тяжёлом, IV классе — с 17 до 82%.

Основными факторами неблагоприятного почечного прогноза у больных волчаночным нефритом являются повышенный уровень креатинина крови в дебюте болезни и АГ. В качестве дополнительных прогностических факторов рассматривают большую продолжительность нефрита, отсроченную иммуносупрессивную терапию, высокий уровень протеинурии или НС, тромбоцитопению, гипокомплементемию, низкий гематокрит, дебют СКВ в детстве или в возрасте старше 55 лет, а также негроидную расу, курение, мужской пол и низкий социальный статус. Ответ на иммуносупрессивную терапию, определяемый через год по уровням протеинурии и концентрации креатинина в крови, служит удобным показателем в оценке долговременного почечного прогноза.

К причинам смерти больных волчаночным нефритом относят почечную недостаточность, а также инфекции, в том числе сепсис, сосудистые заболевания (ИБС, цереброваскулярные осложнения), тромбоэмболические осложнения, частично связанные с антифосфолипидным синдромом.

12.2. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат иммунное воспаление и некроз сосудистой стенки, приводящие к вторичному поражению различных органов и систем.

Универсальной классификации системных васкулитов не существует. На протяжении всей истории изучения этой группы заболеваний предпринимались попытки классифицировать системные васкулиты по клиническим особенностям, основным патогенетическим механизмам и морфологическим данным. Однако в большинстве современных классификаций эти заболевания подразделяют на первичные и вторичные (при ревматических и инфекционных болезнях, опухолях, пересадке органов) и по калибру поражённых сосудов. Достижением последнего времени стала разработка унифицированной номенклатуры системных васкулитов: на Международной согласительной конференции в Чепел-Хилле (США, 1993) была принята система названий и определений наиболее распространённых форм системных васкулитов (табл. 12-1).

Таблица 12-1. Система названий и определений васкулитов, принятая Согласительной конференцией по номенклатуре системных васкулитов, Чепел-Хилл, 1993 г.

Васкулиты крупных сосудов	Васкулиты сосудов среднего калибра	Васкулиты сосудов малого калибра
Гигантоклеточный (височный) артериит — гранулематозный артериит аорты и её ветвей, протекающий с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной, обычно развивающийся у лиц старше 50 лет и часто сочетающийся с ревматической полимиалгией	Узелковый полиартериит (периартериит) — некротизирующее воспаление артерий среднего и мелкого калибра, протекающее без развития ГН или васкулита артериол, капилляров или венул	Гранулематоз Вегенера — гранулематозное воспаление дыхательных путей с некротизирующим васкулитом сосудов малого и среднего калибра, т.е. капилляров, венул, артериол, артерий. Характерно развитие некротизирующего ГН
Артериит Такаясу — гранулематозное воспаление аорты и её главных ветвей, обычно развивающееся у больных моложе 50 лет	Болезнь Кавасаки — артериит сосудов крупного, среднего и малого калибра, сочетающийся со слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом. Часто поражаются коронарные артерии, могут вовлекаться в патологический процесс аорта и вены. Болеют в основном дети	Синдром Черджа–Стросс — некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра, сопровождающийся гранулематозным воспалением дыхательных путей, бронхиальной астмой и эозинофилией
		Микроскопический полиангиит — некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий капилляры, венулы или артериолы. Может развиваться некротизирующий артериит артерий среднего и малого калибра. Характерны некротизирующий ГН и легочный капиллярит

Окончание табл. 12-1

		Пурпура Шёнлейна–Геноха — васкулит с депозитами иммуноглобулина А, поражающий капилляры, венулы и артериолы, для которого характерно поражение кожи, кишечника, клубочков почек, нередко в сочетании с артралгиями или артритом Эссенциальный криоглобулинемический васкулит — васкулит с депозитами криоглобулинов, протекающий с поражением капилляров, венул, артериол и сочетающийся с наличием криоглобулинов в сыворотке крови. Характерно поражение почек и кожи

Поражение почек развивается при многих системных васкулитах (рис. 12-6), однако частота, характер и выраженность его различны в зависимости от уровня поражения сосудистого русла почек.

- Васкулиты крупных сосудов, такие, как височный артериит или болезнь Такаясу, редко вызывают выраженную почечную патологию. При этих заболеваниях развивается реноваскулярная АГ вследствие поражения аорты в области устьев почечных артерий или их основных стволов, что приводит к сужению просвета сосудов и ишемии почек.
- Васкулиты сосудов среднего калибра (узелковый полиартериит и болезнь Кавасаки) характеризуются некротизирующим воспалением основных висцеральных артерий (мезентериальных, печёночной, коронарных, почечных). В отличие от узелкового полиартериита, при котором поражение почек считают основным признаком, для болезни Кавасаки развитие патологии почек не характерно. При узелковом полиартериите, как правило, могут поражаться мелкие внутрипочечные артерии, однако сосуды меньшего калибра (артериолы, капилляры, венулы) остаются интактными. Поэтому развитие ГН не характерно для этого системного васкулита.
- Развитие ГН свойственно васкулитам мелких сосудов (гранулематозу Вегенера, микроскопическому полиангииту, пурпуре Шёнлейна–Геноха, криоглобулинемическому васкулиту). При этом типе васкулита поражаются дистальные участки артерий, переходящие в артериолы (например, ветви дуговых и междольковые артерии), артериолы, капилляры, венулы. Васкулиты мелких и крупных сосудов могут распространяться на артерии среднего калибра, но при васкулитах крупных и средних артерий сосуды меньшего, чем артерии, калибра не поражаются.

Далее будут рассмотрены особенности поражения почек при основных формах системных васкулитов.

12.2.1. УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит — некротизирующий васкулит с преимущественным вовлечением в патологический процесс артерий среднего калибра, клинически проявляющийся быстро прогрессирующим воспалительным и ишемическим поражением мягких тканей и внутренних органов.

Узелковый полиартериит был впервые описан в 1866 г. A. Kussmaul и R. Maier у 27-летнего мужчины как фатальное системное заболевание с лихорадкой, абдоминальным болевым синдромом, мышечной слабостью, полинейропатией и поражением почек. Узелковый полиартериит у мужчин развивается в 3–5 раз чаще, чем у женщин, — как правило, в возрасте от 30 до 50 лет, хотя отмечают заболевание также у детей и стариков. Заболеваемость в среднем составляет 0,7 случая (от 0,2 до 1,0) на 100 000 населения. Поражение почек развивается у 64–80% больных узелковым полиартериитом.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология узелкового полиартериита точно не установлена.

- В ряде случаев заболеванию предшествует назначение ЛС: сульфаниламидов, препаратов йода, витаминов, в особенности группы В.

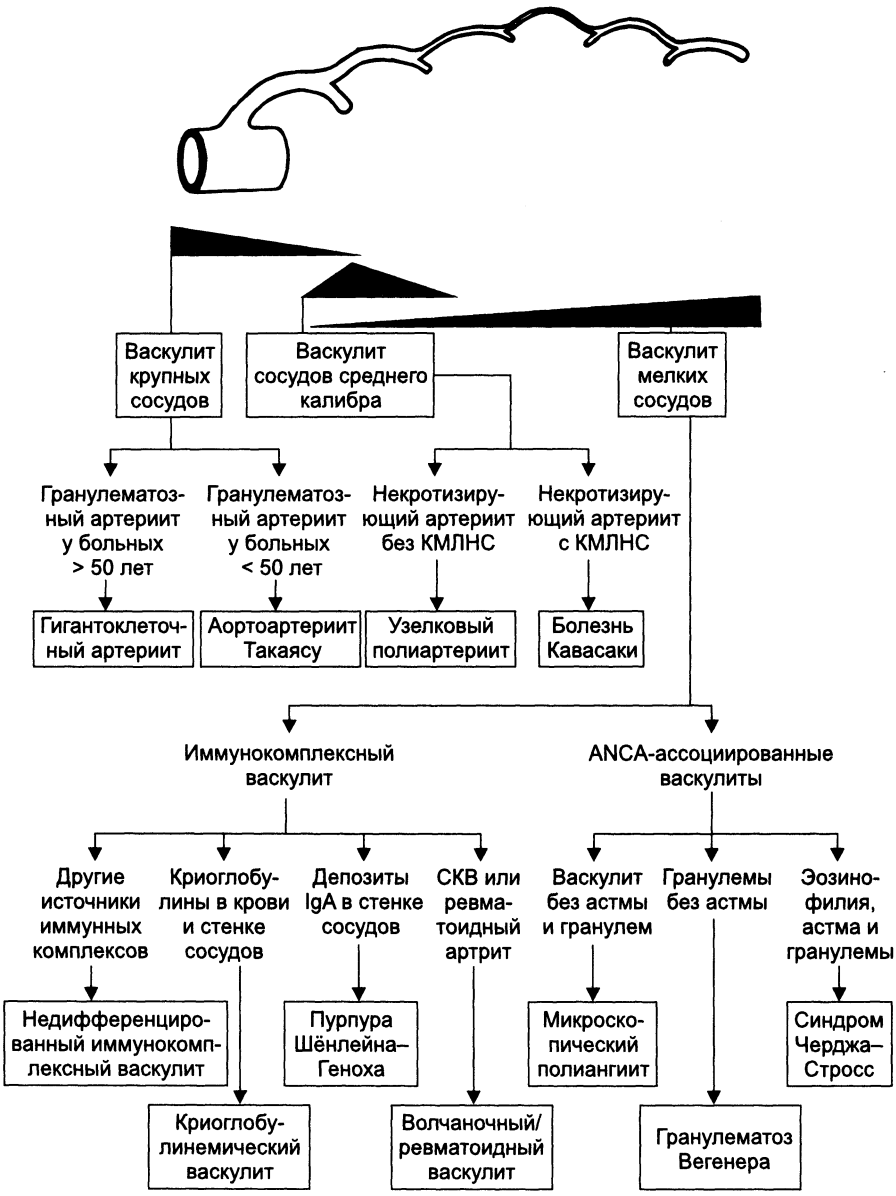


Рис. 12-6. Преимущественное вовлечение сосудов при васкулитах сосудов крупного, среднего и малого калибров (на основании расположения и высоты треугольников). Номенклатура васкулитов на основании клинических и морфологических признаков. КМЛНС — кожномышечнолимфонодулярный синдром.

- В последнее время развитие узелкового полиартериита всё чаще связывают с вирусной инфекцией. В качестве основного этиологического фактора рассматривают HBV. Однако частота выявления маркёров инфекции HBV при узелковом периартериите в разных регионах различна. В странах с низким общим уровнем инфицированности (Франция, США) она низка и продолжает снижаться, как полагают, благодаря активной вакцинации населения против вирусного гепатита В. По данным Е.Н. Семенковой, более чем у 75% больных узелковым полиартериитом выявляют маркёры вирусного гепатита В в крови. Среди лиц, инфицированных HBV, узелковый полиартериит отмечают примерно в 3% случаев. Кроме HBV, обсуждают роль вирусов гепатита С, простого герпеса, цитомегаловируса, а в последнее время и ВИЧ в этиологии болезни.

Основной патогенетический механизм развития узелкового полиартериита — иммунокомплексный. Отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке приводит к активации системы комплемента и хемотаксису нейтрофилов, индуцирует повреждение и фиброидный некроз стенки артерий. Считают, что максимальным повреждающим действием обладают малые по размеру ИК, содержащие HB_sAg и АТ к нему. В последнее время обсуждается также важная роль клеточных иммунных реакций в патогенезе узелкового полиартериита.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Для узелкового полиартериита характерно развитие сегментарного некротизирующего васкулита артерий среднего и малого калибра. Особенностями сосудистого повреждения считают частое вовлечение всех трёх слоёв стенки сосуда (панваскулит), что приводит к образованию аневризм вследствие трансмурального некроза, и сочетание острых воспалительных изменений с хроническими (фибриноидный некроз и воспалительная инфильтрация сосудистой стенки, пролиферация миоинтимальных клеток, фиброз, иногда с окклюзией сосуда), отражающее волнообразное течение процесса.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина узелкового полиартериита отличается значительным полиморфизмом. Заболевание, как правило, начинается постепенно. Острое начало характерно для узелкового полиартериита лекарственного генеза. Болезнь дебютирует неспецифическими симптомами: лихорадкой, миалгиями, артралгиями, похуданием. Лихорадка неправильного типа, не купируется при лечении антибактериальными ЛС и может продолжаться от нескольких недель до 3–4 мес. Миалгии, являющиеся симптомом ишемического повреждения мышц, чаще появляются в икроножных мышцах. Суставной синдром развивается более чем у половины больных узелковым полиартериитом, сочетаясь, как правило, с миалгиями. Наиболее часто пациентов беспокоят артралгии крупных суставов нижних конечностей; у небольшого числа больных описаны преходящие артриты. Потеря массы тела, наблюдающаяся у большинства пациентов и достигающая в некоторых случаях степени кахексии, не только служит важным диагностическим

признаком заболевания, но и свидетельствует о его высокой активности. Поражение кожи у больных с генерализованным узелковым полиартериитом отмечают в виде типичных узелков (которые в настоящее время наблюдаются всё реже), расположенных по ходу сосудов и представляющих собой аневризмы подкожных артерий, геморрагической пурпуры, ишемической гангрены пальцев кистей и стоп.

Общие симптомы сохраняются несколько недель, в течение которых постепенно развиваются висцеральные поражения.

- Абдоминальный синдром — важный диагностический и прогностический клинический признак узелкового полиартериита, который отмечают у 36–44% больных. Синдром проявляется болями в животе разной интенсивности, диспепсией (тошнота, рвота, анорексия), диареей, симптомами желудочно-кишечного кровотечения. Причиной абдоминального синдрома служит ишемическое повреждение органов брюшной полости с развитием инфарктов, ишемических язв, перфорации вследствие васкулита соответствующих сосудов. При узелковом полиартериите чаще поражается тонкая кишка, реже — толстая кишка и желудок. Нередко развиваются повреждения печени, жёлчного пузыря, поджелудочной железы.
- Поражение периферической нервной системы возникает у 50–60% больных и проявляется асимметричным полиневритом, развитие которого связано с ишемией нервов в результате вовлечения в патологический процесс *vasa nervorum*. Помимо интенсивных болей в конечностях, нарушений чувствительности, полиневрит сопровождается двигательными расстройствами, мышечной атрофией, парезами стоп и кистей. ЦНС при узелковом полиартериите поражается значительно реже периферической нервной системы. Описаны ишемический и геморрагический инсульты, эписиндром, психические нарушения.
- Поражение сердца отмечают у 40–50% больных, и в его основе лежит васкулит коронарных артерий, протекающий, как правило, бессимптомно или с атипичным болевым синдромом. Диагноз коронариита ставят на основании изменений при электрокардиографии (ЭКГ). В небольшом проценте случаев возможно развитие мелкоочагового инфаркта миокарда. При поражении мелких ветвей коронарных артерий развиваются нарушения ритма и проводимости, быстро нарастающая недостаточность кровообращения вследствие диффузного ишемического повреждения миокарда. К сердечной недостаточности также может привести тяжёлая АГ.
- Поражение лёгких развивается при классической форме узелкового полиартериита относительно редко (не более чем у 15% больных) и связано преимущественно с развитием лёгочного васкулита, реже — интерстициального фиброза.
- При узелковом полиартериите возможно поражение эндокринной системы. Чаще развиваются орхит или эпидидимит. Описаны поражения щитовидной железы, надпочечников, гипофиза.
- Поражение глаз отмечается у больных редко и проявляется конъюнктивитом, увеитом, эписклеритом. Наиболее тяжёлая форма поражения глаз — васкулит центральной артерии сетчатки, приводящий к её окклюзии и слепоте.

Поражение почек

Поражение почек — наиболее частый и прогностически важный симптом узелкового полиартериита. Оно развивается у 60–80% больных, а по данным некоторых авторов, у всех без исключения пациентов с узелковым полиартериитом. Как правило, симптомы нарушения почек сочетаются с клиническими признаками поражения других органов, однако описаны варианты узелкового полиартериита с изолированным поражением почек.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В подавляющем большинстве случаев почечная патология представлена первичным сосудистым поражением — васкулитом внутрипочечных артерий среднего калибра (дуговых и их ветвей, междолевых) с развитием ишемии и инфарктов почек. Поражение клубочков с развитием ГН, в том числе и некротизирующего, не характерно и отмечается лишь у небольшой части больных.

Макроскопически почки выглядят по-разному в зависимости от характера процесса (острый или хронический). При острой форме заболевания почки, как правило, имеют нормальные размеры, при хронической — значительно уменьшены. В обоих случаях поверхность их бугристая, что связано с чередованием участков нормальной и инфарцированной паренхимы. На разрезе можно наблюдать очаги аневризматического расширения и тромбоза артерий, наиболее часто в кортико-медуллярной зоне. В ряде случаев отмечают аневризмы главной почечной артерии в воротах почки, разрыв которых сопровождается образованием больших перинефральных или субкапсулярных гематом.

Светооптически выявляют сегментарный васкулит внутрипочечных артерий с чередованием поражённых и непоражённых участков сосуда. В большинстве случаев обнаруживают эксцентрическое поражение сосудистой стенки. Характерной особенностью поражения внутрипочечных артерий при узелковом полиартериите служит наличие одновременно острых и хронических сосудистых изменений. Острые нарушения представлены фибриноидным некрозом сосудистой стенки и воспалительными инфильтратами, состоящими преимущественно из нейтрофилов. В случае обширного трансмурального некроза образуются аневризмы поражённых артерий, чаще междолевых и дуговых. По мере развития репаративных процессов отмечают изменение характера воспалительного инфильтрата (замена нейтрофилов на мононуклеарные клетки), концентрическую пролиферацию миоинтимальных клеток, замещение очагов некроза фиброзной тканью, что приводит в конечном счёте к полной окклюзии или значительному сужению просвета сосуда.

При классической форме заболевания поражение клубочков наблюдают редко. Хотя в ряде клубочков отмечают ишемический коллапс сосудистых петель, иногда в сочетании со склерозом капсулы, большинство клубочков не имеет гистологических изменений. Часто отмечают гиперплазию и гипергрануляцию эпителиоидных (ренинсодержащих) клеток юкстагломерулярного аппарата. В некоторых случаях выявляют морфологическую картину некротизирующего ГН с полулуниями.

Изменения интерстиция связаны главным образом с развитием инфарктов. Отмечают умеренную воспалительную инфильтрацию и фиброз интерстиция.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические признаки поражения почек при узелковом полиартериите появляются спустя 3–6 мес от начала болезни. Основным признаком поражения почек служит АГ, выявляемая, по разным данным, у 33–80% пациентов. Основной патогенетический механизм АГ — активация РААС вследствие ишемии почек, что подтверждается наличием гиперклеточности юкстагломерулярного аппарата. В большинстве случаев развивается тяжелая АГ с высоким диастолическим АД (300/180–280/160 мм рт.ст.), нередко злокачественная, с развитием ретинопатии и отёка дисков зрительных нервов, острой левожелудочковой недостаточности, гипертонической энцефалопатии. Ранняя тяжёлая АГ, имеющая тенденцию к быстрому прогрессированию, как правило, свидетельствует о высокой активности васкулита. Однако прямой корреляции между выраженностью морфологических изменений и АГ нет, и последняя может развиться уже после ликвидации острого процесса. Особенностью АГ при узелковом полиартериите является её стойкость. Только у 5–7% больных АД нормализуется после достижения ремиссии.

Нарушение функций почек в виде умеренного повышения концентрации креатинина в крови и/или снижения клубочковой фильтрации отмечают почти у 75% больных, однако у 25% пациентов с поражением почек выявляют тяжёлую почечную недостаточность. Олигурическая ОПН может развиться вследствие сосудистых катастроф, в редких случаях осложняющих тяжёлый васкулит (разрыв аневризмы почечной артерии, острый тромбоз внутрипочечных сосудов с некрозом коркового вещества почек).

Мочевой синдром в большинстве случаев проявляется умеренной протеинурией, не превышающей 1 г/сут, и микрогематурией. Массивную протеинурию, достигающую 6–8 г/сут, отмечают при ЗАГ, однако НС развивается не более чем у 10% больных. Макрогематурия при узелковом полиартериите развивается редко и позволяет предполагать развитие инфаркта почки даже без характерного болевого синдрома или некротизирующего ГН. БПГН следует подозревать при наличии НС и быстро нарастающей почечной недостаточности, поскольку для больных с ишемическим повреждением почек характерно стабильное течение ХПН.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Наиболее информативным методом диагностики поражения почек при узелковом полиартериите служит ангиография.
  - При её проведении выявляют множественные округлые мешотчатые аневризмы внутрипочечных сосудов почти у 70% больных. Кроме аневризм определяют участки тромботической окклюзии и стенозирования сосудов. Аневризмы располагаются билатерально, их количество обычно превышает 10, диаметр варьирует от 1 до 12 мм. Больные с типичными аневризмами на ангиограммах имеют, как правило, более тяжёлую АГ, у них более выражены потеря массы тела и абдоминальный синдром, чаще обнаруживают HB_sAg.
  - Другим патогномоничным ангиографическим признаком служит отсутствие контрастирования дистальных сегментов внутрипочечных артерий, что создаёт характерную картину «обгоревшего дерева».

- Проведение ангиографии ограничивает имеющееся у большинства пациентов с узелковым периартериитом нарушение функций почек, которое можно усугубить введением рентгеноконтрастных ЛС. В связи с этим в последние годы стали применять ультразвуковую допплерографию почечных артерий, однако диагностическая ценность этого неинвазивного метода исследования по сравнению с ангиографией нуждается в уточнении.
- Биопсию почки больным узелковым полиартериитом проводят редко, поскольку она сопряжена с опасностью кровотечения при травматизации аневризмы. Показания к выполнению процедуры могут ограничиваться тяжёлой АГ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные изменения при узелковом полиартериите неспецифичны. Наиболее часто обнаруживают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Анемию, как правило, отмечают при ХПН или желудочно-кишечных кровотечениях. У больных узелковым полиартериитом в крови выявляют диспротеинемию с увеличением концентрации γ-глобулинов, ревматоидный и антинуклеарный фактор, почти в 50% случаев АТ к кардиолипину и снижение уровня комплемента в крови, которое коррелирует с активностью заболевания. Маркёры инфекции HBV в крови выявляют более чем у 70% пациентов. В активной фазе болезни, как правило, регистрируют повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика генерализованного узелкового полиартериита не вызывает затруднений в разгар заболевания, когда имеется сочетание поражения почек с высокой АГ с нарушениями ЖКТ, сердца, периферической нервной системы. Трудности диагностики возможны на ранних этапах до развития поражений внутренних органов и при моносиндромном течении болезни. При полисиндромном характере заболевания у пациентов с лихорадкой, миалгиями и выраженным снижением массы тела необходимо исключать узелковый полиартериит, диагноз которого можно подтвердить морфологически при биопсии кожно-мышечного лоскута обнаружением признаков некротизирующего панваскулита средних и мелких сосудов, тем не менее в связи с очаговым характером процесса положительный результат отмечают не более чем у 50% больных.

Узелковый полиартериит с поражением почек необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний.

- ХГН гипертонического типа, в отличие от узелкового полиартериита, протекает более доброкачественно, без признаков системного поражения, лихорадки, снижения массы тела.
- СКВ страдают преимущественно молодые женщины. Не характерно развитие абдоминального болевого синдрома, тяжёлой полинейропатии, коронариита, лейкоцитоза. Поражение почек чаще проявляется НС или БПГН. ЗАГ не свойственна СКВ. Обнаружение LE-клеток, антинуклеарный фактор, АТ к ДНК подтверждают диагноз СКВ.
- Подострый инфекционный эндокардит проявляется высокой лихорадкой, лейкоцитозом, диспротеинемией. Для подострого инфекционного

эндокардита не характерны тяжёлая АГ, артриты, выраженные миалгии с атрофией мышц. При ЭхоКГ выявляют вегетации на клапанах сердца, признаки порока сердца. Решающее значение в диагностике подострого инфекционного эндокардита имеет неоднократное бактериологическое исследование крови.

- Алкогольная болезнь может протекать с поражением периферической нервной системы, сердца, поджелудочной железы (абдоминальные боли), почек (стойкая гематурия); в большинстве случаев отмечают АГ. У таких больных особое значение имеют сбор анамнеза (факт злоупотребления алкоголем, начало заболевания с эпизода желтухи вследствие острого алкогольного гепатита) и осмотр (выявляют «малые» признаки алкогольной болезни — тремор пальцев, вегетативную лабильность, контрактуры Дюпюитрена). При лабораторном исследовании выявляют высокую концентрацию IgA в крови, свойственную алкогольной болезни.

Лечение

Выбор терапевтического режима и доз ЛС определяется клинико-лабораторными признаками активности болезни (лихорадка, потеря массы тела, диспротеинемия, увеличение СОЭ), выраженностью и темпом прогрессирования поражений внутренних органов (почек, нервной системы, ЖКТ), тяжестью АГ, наличием активной репликации HBV.

Для лечения больных узелковым полиартериитом оптимально сочетание глюкокортикоидов и цитостатиков.

- В остром периоде болезни до развития висцеральных поражений назначают преднизолон в дозе 30–40 мг/сут. Лечение пациентов с тяжёлым поражением внутренних органов следует начинать с проведения пульс-терапии метилпреднизолоном: по 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 дней. Затем назначают преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки.
- После достижения клинического эффекта: нормализации температуры тела, уменьшения миалгий, прекращения потери массы тела, снижения СОЭ (в среднем в течение 4 нед) — дозу преднизолона постепенно снижают (по 5 мг в 2 нед) до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую необходимо принимать 12 мес.
- При наличии АГ, особенно злокачественной, необходимо уменьшить начальную дозу преднизолона до 15–20 мг/сут и ускоренно её снижать.

Показаниями для назначения цитостатиков при узелковом полиартериите служат тяжёлое поражение почек со стойкой АГ, генерализованный характер васкулита с органными поражениями, неэффективность или противопоказания к назначению глюкокортикоидов. Для лечения применяют азатиоприн и циклофосфан. Циклофосфан более эффективен при быстро прогрессирующем течении болезни и тяжёлой АГ. В остальных случаях оба ЛС равноценны, но азатиоприн легче переносится и имеет меньше побочных эффектов. Существует также режим, при котором циклофосфан используют для индукции ремиссии, а в качестве поддерживающей терапии назначают азатиоприн.

- Азатиоприн и циклофосфан в остром периоде назначают в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сутки (150–200 мг) на срок 6–8 нед с последу-

ющим переходом на поддерживающую дозу 50–100 мг/сут, которую пациент принимает не менее года.

- В случае тяжёлой артериальной гипертензии и нарастающей почечной недостаточности проводят пульс-терапию циклофосфаном в дозе 800–1000 мг внутривенно ежемесячно. При КФ менее 30 мл/мин дозу ЛС необходимо уменьшить на 50%.
- В тяжёлых случаях интервалы между введениями сокращают до 2–3 нед, дозу ЛС снижают до 400–600 мг на одну процедуру. В этих ситуациях пульс-терапию циклофосфаном можно сочетать с сеансами плазмафереза, однако преимущества такого режима не доказаны.

Общая продолжительность иммунодепрессивной терапии у больных узелковым полиартериитом не определена. Поскольку при заболевании редко отмечают обострения, рекомендовано проводить активное лечение глюкокортикоидами и цитостатиками не более 12 мес, однако в каждом конкретном случае этот срок следует определять индивидуально.

Для лечения узелкового периартериита, ассоциированного с инфекцией HBV, в настоящее время применяют противовирусные ЛС: интерферон альфа, видарабин и, в последние годы, ламивудин. Показанием к их назначению служит отсутствие выраженной почечной недостаточности (концентрация креатинина в крови не более 3 мг/дл), сердечной недостаточности, необратимых изменений ЦНС, осложнённого абдоминального синдрома. В начале лечения противовирусные ЛС комбинируют с глюкокортикоидами, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию необходимо сочетать с проведением сеансов плазмафереза, поскольку, как полагают, при монотерапии противовирусными ЛС нельзя контролировать большинство угрожающих жизни проявлений болезни. Лечение плазмаферезом, в отличие от глюкокортикоидов и циклофосфамида, не влияет на репликацию HBV и позволяет контролировать активность болезни без добавления иммуносупрессивных ЛС. Сеансы плазмафереза следует проводить до достижения сероконверсии.

В лечении узелкового полиартериита важную роль отводят симптоматической терапии, особенно контролю АГ. Стабилизация АД с помощью антигипертензивных ЛС разных групп (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретические ЛС), назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ УЗЕЛКОВОМ ПОЛИАРТЕРИИТЕ

Гемодиализ применяют для лечения больных узелковым полиартериитом при развитии у них ТПН. Рекомендовано продолжать иммунодепрессивную терапию на фоне проведения гемодиализа ещё в течение года после развития ремиссии заболевания. Сообщения о трансплантации почки у больных узелковым полиартериитом немногочисленны.

Прогноз

Прогноз зависит от характера поражения внутренних органов, срока начала и характера терапии. До начала применения иммунодепрессантов

средняя продолжительность жизни больных составляла 3 мес, 5-летняя выживаемость — 10%. Течение болезни в большинстве случаев было фульминантным. После начала применения монотерапии глюкокортикоидами 5-летняя выживаемость увеличилась до 55%, а после добавления к лечению цитостатиков (азатиоприна и циклофосфана) — до 80%. Средняя продолжительность жизни больных узелковым полиартериитом в настоящее время превышает 12 лет.

Прогноз болезни ухудшается при наличии инфекции HBV, начале заболевания в возрасте старше 50 лет, при несвоевременно установленном диагнозе. Неблагоприятными прогностическими факторами, ассоциированными с высокой смертностью, считают протеинурию, превышающую 1 г/сут, почечную недостаточность с уровнем креатинина в крови более 140 мкмоль/л, поражение сердца, ЖКТ и ЦНС.

Наиболее высокую смертность отмечают в первый год заболевания, когда имеется высокая активность васкулита. Основными причинами смерти в этот период бывают прогрессирующая почечная недостаточность, осложнения ЗАГ (острая левожелудочковая недостаточность, инсульт), инфаркт миокарда как следствие коронариита, кровотечения из ЖКТ. На более позднем этапе смертность связана с прогрессирующей ХПН, недостаточностью кровообращения вследствие поражения сердца и тяжёлой АГ, инфарктом миокарда.

12.2.2. ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — гранулематозное воспаление респираторного тракта с некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, сочетающиеся с некротизирующим ГН.

Гранулематоз Вегенера был впервые описан в 1931 г. H. Klinger как необычная форма узелкового полиартериита. В 1936 г. F. Wegener выделил это заболевание как самостоятельную нозологическую форму, а в 1954 г. G. Godman и J. Churg сформулировали современные клинико-морфологические критерии диагноза, включающие характерную триаду признаков: гранулематозное воспаление дыхательных путей, некротизирующий васкулит и ГН.

Гранулематозом Вегенера болеют практически с одинаковой частотой как мужчины, так и женщины любого возраста. В литературе имеются описания заболевания у детей до 2 лет и лиц старше 90 лет, однако средний возраст пациентов составляет 55–60 лет. В США болезнь чаще выявляют у представителей белой расы, чем у афроамериканцев. Частота гранулематоза Вегенера, долгое время считавшегося казуистически редким заболеванием, в последние годы быстро нарастает: в начале 80-х годов заболеваемость этой формой системного васкулита, по данным проведённых в Великобритании эпидемиологических исследований, составляла 0,05–0,07 случая на 100 000 населения, в период с 1987 по 1989 г. — 0,28 случая на 100 000 населения, а с 1990 по 1993 г. — 0,85 случая на 100 000 населения. В США заболеваемость равна 3 случаям на 100 000 населения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Точная этиология заболевания не установлена. Предполагают наличие связи между развитием гранулематоза Вегенера и инфекцией, косвенно подтверждаемой фактами частого начала и обострения заболевания в зимне-весенний период, главным образом после респираторных инфекций, что связывают с попаданием Аг (возможно, вирусного или бактериального происхождения) через дыхательные пути. Известна также более высокая частота обострений болезни у носителей золотистого стафилококка.

В патогенезе гранулематоза Вегенера в последние годы ключевую роль отводят антинейтрофильным цитоплазматическим АТ (ANCA — Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies). В 1985 г. F. J. Van der Woude и соавт. впервые показали, что ANCA с высокой частотой выявляются у больных гранулематозом Вегенера, и высказали предположение об их диагностической значимости при этой форме системного васкулита. Позднее ANCA были обнаружены при других формах васкулита мелких сосудов (микроскопическом полиангиите и синдроме Черджа–Стросс), в связи с чем эту группу заболеваний стали называть ANCA-ассоциированными васкулитами. Кроме перечисленных заболеваний, в эту группу включён также экстракапиллярный ГН с полулуниями, протекающий без экстраренальных проявлений, который сегодня рассматривают как локальный васкулит почечных сосудов (рис. 12-7). Их отличительной особенностью служит отсутствие или скудость иммунных депозитов в сосудистой стенке, что привело к появлению термина «малоиммунные васкулиты».

ANCA — гетерогенная популяция АТ, реагирующих с содержимым первичных гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов: протеиназой-3, миелопероксидазой и реже другими ферментами (лактоферрин, катепсин, эластаза). Существуют две разновидности ANCA, дифференцируемые на основании типа свечения при непрямой иммунофлюоресценции фиксированных этанолом нейтрофилов: цитоплазматические (c-ANCA) и перинуклеарные (p-ANCA) (см. рис. 11-18, см. цветную вклейку).

Цитоплазматические ANCA направлены преимущественно против протеиназы-3 и чаще присутствуют у больных гранулематозом Вегенера, хотя их не считают специфичными для этого заболевания. Перинуклеарные ANCA в 90% случаев направлены против миелопероксидазы, их выявляют главным образом при микроскопическом полиангиите, хотя они могут определяться и при гранулематозе Вегенера (табл. 12-2).

Таблица 12-2. Частота выявления разных типов ANCA при поражении почек у больных гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом [Falk R.J., Jennette J.C., 1997]

Результат исследования	Гранулематоз Вегенера, %	Микроскопический полиангиит, %
Положительные c-ANCA (ANCA к протеиназе-3)	65–70	35–45
Положительные p-ANCA (ANCA к миелопероксидазе)	15–25	45–55
Отрицательные ANCA	10–20	10–20



Рис. 12-7. Поражение почечных сосудов при васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов. В верхней части схемы указана частота поражения разных участков почечного сосудистого русла (на основании относительной высоты треугольника); в нижней части схемы — номенклатура почечного малоиммунного васкулита на основании клинических и морфологических признаков.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о том, что ANCA не только служат серологическим маркёром гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита, но и играют важную патогенетическую роль.

- Установлено, что ANCA активируют нейтрофилы, индуцируя их адгезию к сосудистому эндотелию, дегрануляцию с освобождением протеолитических ферментов, генерирование высокоактивных метаболитов кислорода, что приводит к повреждению стенки сосуда.
- Была показана способность ANCA вызывать ускорение апоптоза нейтрофилов, что в сочетании с дефектным клиренсом этих клеток фагоцитами может привести к прогрессированию некротических изменений сосудистой стенки.

- Предполагают возможность взаимодействия ANCA со своими мишенями (протеиназой-3 и миелопероксидазой) на поверхности эндотелия, что также способствует его повреждению. Это взаимодействие возможно в результате либо транслокации ANCA-антигенов после высвобождения из активированных цитокинами нейтрофилов на мембрану эндотелиальных клеток, либо синтеза протеиназы-3 клетками эндотелия после стимуляции их провоспалительными цитокинами.

Два последних механизма практически приводят к образованию *in situ* в сосудистой стенке иммунных комплексов, состоящих из ANCA и их антигенов, что, на первый взгляд, противоречит представлению о «малоиммунном» характере процесса. Вполне вероятно, что уровень этих иммунных комплексов настолько мал, что их нельзя определить стандартными иммуногистохимическими методами, но достаточен для повреждения сосудистой стенки. В настоящее время получены доказательства, подтверждающие это предположение.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Для гранулематоза Вегенера характерен распространённый некротизирующий панваскулит сосудов микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа. В острую фазу процесса выявляют сегментарный фибриноидный некроз сосудистой стенки и её инфильтрацию нейтрофилами. Часто отмечают феномен кариорексиса. По мере купирования острого воспаления нейтрофилы замещаются мононуклеарными клетками, некроз — фиброзом. Характерной особенностью гранулематоза Вегенера является образование некротизирующих гранулём преимущественно в органах, сообщающихся с внешней средой, — в верхних дыхательных путях и лёгких. Клеточный состав гранулём полиморфен: в свежих гранулёмах преобладают нейтрофилы, лимфоциты, эпителиоидные гистиоциты, гигантские клетки, напоминающие клетки Пирогова–Лангханса, в созревающих — фибробласты. Свежие гранулёмы в лёгких имеют тенденцию к слиянию и последующему распаду.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало болезни чаще протекает в виде гриппоподобного синдрома, развитие которого связывают с циркуляцией провоспалительных цитокинов, возможно, вырабатывающихся в результате бактериальной или вирусной инфекции, предшествующей продромальному периоду болезни. В это время у большинства больных отмечают лихорадку, слабость, недомогание, мигрирующие артралгии как в крупных, так и в мелких суставах, миалгии, анорексию, похудание. Продромальный период длится около 3 нед, после чего появляются основные клинические признаки болезни.

При гранулематозе Вегенера, как и при других васкулитах мелких сосудов, клиническая картина отличается значительным полиморфизмом, связанным с частым поражением сосудов кожи, лёгких, почек, кишечника, периферических нервов. При разных формах васкулита мелких сосудов частота этих органных проявлений различна (табл. 12-3).

Таблица 12-3. Частота органных проявлений при некоторых формах васкулита мелких сосудов [Jennette J.C., Falk R.J., 1997]

Симптомы	Гранулематоз Вегенера, %	Микроскопический полиангиит, %	Пурпура Шёнлейна–Геноха, %	Криоглобулинемический васкулит, %
Кожные	40	40	90	90
Почечные	80	90	55	55
Лёгочные	90	50	Менее 5	Менее 5
Носоглоточные	90	35	Менее 5	Менее 5
Мышечные	60	60	75	70
Неврологические	50	30	10	40
Желудочно-кишечные	50	50	60	30

- Поражение верхних дыхательных путей патогномонично для гранулематоза Вегенера. Первым симптомом поражения, как правило, служит язвенно-некротический ринит с гнойным отделяемым, однако могут развиваться синусит, средний отит. Со временем возможны перфорация носовой перегородки вследствие её некроза, седловидная деформация носа из-за деструкции хряща. Поражение трахеи (редкий симптом у взрослых) клинически проявляется охриплостью голоса, стридорозным дыханием. В наиболее тяжёлых случаях может развиться стеноз гортани. У детей эти симптомы отмечают в 50% случаев.
- Поражение лёгких — второй патогномоничный признак гранулематоза Вегенера. Клинические проявления (кашель, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье) отмечают лишь у половины больных; у остальных выявляют только рентгенологические изменения. При рентгенографии обнаруживают единичные или множественные округлые инфильтраты. Для заболевания характерны их мигрирующий характер, быстрый распад с образованием полостей. Почти у 50% больных отмечают присоединение вторичной инфекции с развитием пневмонии, абсцедирования полостей.
- Поражение глаз в виде эписклерита, увеита, ирита наблюдают у 50% больных. Наиболее серьёзное нарушение — гранулематоз глазницы, приводящий к появлению экзофтальма. Ретробульбарное воспаление может привести к ишемии глазного нерва и слепоте.
- Поражение кожи наблюдают у 40% больных. В его основе лежит лейкоцитокластический ангиит сосудов дермы. Наиболее частый симптом — пальпируемая пурпура на коже нижних конечностей. Кроме неё отмечают узелки с изъязвлением, петехии, экхимозы.
- Более чем у половины больных гранулематозом Вегенера имеется поражение мышц, проявляющееся болями. Повышение уровня креатинфосфокиназы, свидетельствующее о некрозе, отмечают крайне редко. В основе миалгий лежит ишемия мышц вследствие некротизирующего воспаления мелких сосудов.

- Поражение нервной системы бывает представлено патологией периферических нервов и ЦНС. Наиболее часто выявляют множественные мононевриты в результате васкулита мелких эпиневральных сосудов, приводящие к ишемии нервов. У небольшого числа больных развивается поражение черепно-мозговых нервов в связи с распространением процесса из носоглотки и среднего уха на основание черепа. Наиболее характерно поражение II, VI и VII черепных нервов. Поражение мозговых оболочек вследствие гранулематозного воспаления — редкий симптом.
- Поражение ЖКТ проявляется болями и диспепсическими нарушениями, связанными преимущественно с патологией тонкой кишки. Возможно развитие язв в кишечнике, сопровождающихся кровотечениями.

Поражение почек

Поражение почек — третий главный признак гранулематоза Вегенера, отмечаемый у 80–90% больных. При этом в дебюте болезни симптомы почечной патологии присутствуют менее чем у 20% пациентов. Характер почечного процесса при ANCA-ассоциированных васкулитах, определяется их патоморфологическими особенностями: некротизирующее воспаление мелких сосудов в почке проявляется развитием некротизирующего ГН.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В острую фазу заболевания размеры почек нормальны или несколько увеличены, их поверхность часто имеет мелкие кровоизлияния; паренхима бледная, отёчная. При аутопсии примерно в 20% случаев отмечают папиллярный некроз, который клинически не был диагностирован.

- Для острой стадии гранулематоза Вегенера характерна картина фокального сегментарного некротизирующего ГН с полулуниями. В наиболее тяжёлых случаях отмечают поражение практически всех клубочков, в которых, как правило, выявляют сегментарный некроз, охватывающий отдельные капиллярные петли, хотя возможен и тотальный некроз клубочковых капилляров. Количество клубочков с полулуниями варьирует в зависимости от тяжести процесса от 10 до 100%. По характеру расположения в клубочке полулуния могут быть сегментарными, занимающими менее 50% окружности капсулы, или циркулярными. У 15–50% больных гранулематозом Вегенера с поражением почек, по данным разных авторов, в биоптатах обнаруживают гранулематозные полулуния, содержащие многочисленные эпителиоидные и гигантские клетки. У некоторых больных гранулематозные полулуния сочетаются с обычными клеточными. В хронической стадии патологического процесса отмечают сегментарный или диффузный гломерулосклероз, фиброзные полулуния. В связи с быстрой эволюцией морфологических изменений явления гломерулосклероза могут сосуществовать с активным гломерулитом.
- Тубулоинтерстициальные изменения при гранулематозе Вегенера у небольшого числа больных могут быть представлены типичными интерстициальными гранулёмами. При аутопсийном исследовании примерно в 20% случаев выявляют васкулит восходящих *vasa recta* с развитием сосочкового некроза, который практически невозможно выявить при

помощи чрескожной пункционной нефробиопсии и который, по-видимому, развивается чаще, чем диагностируется. Хроническая стадия процесса характеризуется атрофией канальцев и фиброзом интерстиция.

При иммуногистохимическом исследовании не обнаруживают депозитов иммуноглобулинов в сосудах и клубочках почек, что служит характерной особенностью малоиммунных васкулитов и ГН, ассоциированных с наличием ANCA (тип III по классификации R. Glassock, 1997).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Клинически поражение почек у больных гранулематозом Вегенера может проявляться различными нефрологическими синдромами, варьируя от бессимптомной протеинурии и/или гематурии до БПГН в зависимости от морфологических изменений. Мочевой синдром у больных гранулематозом Вегенера бывает представлен стойкой микрогематурией и протеинурией.
  - Гематурия — постоянный признак болезни. Часто в осадке мочи обнаруживают эритроцитарные цилиндры. Макрогематурию отмечают редко.
  - Протеинурия, как правило, умеренная, не превышает 2–3 г/сут. Нередко обнаруживают массивную протеинурию с формированием НС.
- У некоторых больных в дебюте развивается остронефритический синдром с умеренной АГ и ухудшением функции почек. В дальнейшем происходит его трансформация в НС. В большинстве случаев ANCA-ассоциированных васкулитов поражение почек манифестирует БПГН с нарастающей почечной недостаточностью. У небольшого числа больных отмечают медленное прогрессирование почечной недостаточности. Артериальная гипертензия развивается у 50% больных гранулематозом Вегенера с поражением почек.
- Практически у 20% пациентов с ANCA-ассоциированным ГН гемодиализ необходим уже при первом поступлении в нефрологический стационар. Причинами этого могут быть либо максимальная активность васкулита, приведшая к быстрому ухудшению функции почек вследствие тяжёлых морфологических изменений (некроз, полулуния в 100% клубочков), либо терминальная ХПН, ускоренное развитие которой связано с отсроченным началом лечения. В первом случае активная иммунодепрессивная терапия может привести к нормализации функции почек и прекращению лечения гемодиализом у большинства больных.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных гранулематозом Вегенера отмечают ряд неспецифических лабораторных изменений: увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, нормохромную анемию, в небольшом проценте случаев эозинофилию. Характерна диспротеинемия с повышением уровня глобулинов. У 50% больных выявляют ревматоидный фактор. Основным диагностическим маркёром гранулематоза Вегенера служат ANCA, титр которых коррелирует со степенью активности васкулита. У большинства больных обнаруживают c-ANCA (к протеиназе-3).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз не вызывает затруднений при наличии классической триады признаков: поражения верхних дыхательных путей, лёгких и почек, особенно при обнаружении ANCA в сыворотке крови. Однако в среднем у 15% пациентов тест на АТ к цитоплазме нейтрофилов даёт отрицательный результат. По этой причине для диагностики гранулематоза Вегенера большое значение имеет морфологическое исследование органов и тканей.

- У больных с поражением дыхательных путей высокую информативность имеет биопсия слизистой оболочки носа и придаточных пазух носа, при которой обнаруживают некротизирующие гранулёмы, хотя в ряде случаев выявляют лишь неспецифическое воспаление. Большую помощь в диагностике заболевания могут также оказать биопсия кожи, мышц, нерва, в случае необходимости — лёгкого.
- Биопсия почки показана всем больным гранулематозом Вегенера с клиническими признаками ГН. Помимо установления гистологического диагноза (малоиммунный некротизирующий ГН), эта процедура позволяет определить стратегию лечения и прогноз, что особенно важно для пациентов, поступающих под наблюдение нефролога с клинической картиной выраженной почечной недостаточности (креатинин крови более 440 мкмоль/л), развившейся иногда через несколько месяцев от начала болезни. В этом случае только при помощи биопсии почек можно отличить БПГН с высокой степенью активности (при котором необходима агрессивная иммунодепрессивная терапия, проводить которую следует, начав лечение гемодиализом), от ТПН с диффузным гломерулосклерозом, при которой лечение иммунодепрессантами уже бесперспективно.

Дифференциальную диагностику гранулематоза Вегенера с поражением почек следует проводить с другими заболеваниями, протекающими с развитием почечно-лёгочного синдрома (табл. 12-4).

Таблица 12-4. Причины почечно-лёгочного синдрома

- Синдром Гудпасчера
- Гранулематоз Вегенера
- Узелковый полиартериит
- Микроскопический полиангиит
- Синдром Черджа–Стросс
- Пурпура Шёнлейна–Геноха
- Криоглобулинемический васкулит
- СКВ
- Антифосфолипидный синдром
- Пневмония при:
  - остром постстрептококковом ГН;
  - остром интерстициальном лекарственном нефрите;
  - ГН у больных подострым инфекционным эндокардитом;
  - остром канальцевом некрозе.
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Первичные или метастатические опухоли почек и лёгких
- Тромбоэмболия лёгочной артерии при тромбозе почечной вены, осложнившем НС
- Саркоидоз
- Уремическое лёгкое

Одной из дифференциально-диагностических задач служит разграничение гранулематоза Вегенера и других форм системных васкулитов, протекающих со сходной клинической симптоматикой (табл. 12-5).

Таблица 12-5. Дифференциально-диагностические признаки некоторых форм системных васкулитов

Признаки	Узелковый полиартериит	Пурпура Шёнлейна–Геноха	Криоглобулинемический васкулит	Микроскопический полиангиит	Гранулематоз Вегенера
Общие симптомы	Да	Да	Да	Да	Да
Депозиты IgA в сосудах и клубочках	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Маркёры HBV в крови	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Криоглобулины в крови и сосудах	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
ANCA в сыворотке крови	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Некротизирующие гранулёмы	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

БПГН в рамках гранулематоза Вегенера следует дифференцировать от БПГН без экстраренальных признаков васкулита, который также является малоиммунным ANCA-ассоциированным ГН и считается локальной почечной формой васкулита. В связи с морфологической идентичностью и одинаковыми серологическими маркёрами дифференциальная диагностика в этих случаях затруднена, что, однако, не всегда важно, поскольку тактика лечения одинакова (немедленное, ещё до получения результатов гистологического и серологического исследований, назначение глюкокортикоидов и цитостатиков).

Важным аспектом дифференциальной диагностики гранулематоза Вегенера служит необходимость разграничить поражения лёгких в рамках этой формы системных васкулитов с оппортунистической респираторной инфекцией, главным образом с туберкулёзом и аспергиллёзом, развитие которых нередко отмечают при лечении иммунодепрессантами.

Лечение

При естественном течении в отсутствие терапии ANCA-ассоциированные васкулиты имеют неблагоприятный прогноз: до внедрения в клиническую практику иммуносупрессивных ЛС в первый год болезни умирали 80% больных гранулематозом Вегенера. В начале 70-х годов XX века, до широкого использования цитостатических ЛС, 5-летняя выживаемость составляла 38%. При использовании иммуносупрессивной терапии прогноз гранулематоза Вегенера изменился: применение агрессивных терапевтических режимов

позволяет добиться эффекта у 90% больных, из них у 70% отмечают полную ремиссию с восстановлением функции почек или её стабилизацией, исчезновением гематурии и экстраренальных признаков болезни.

Поскольку прогноз при гранулематозе Вегенера зависит от срока начала лечения, основной принцип терапии состоит в её раннем начале, даже если отсутствуют данные морфологического и серологического исследований.

Лечение ANCA-ассоциированных васкулитов с поражением почек имеет 3 фазы: индукцию ремиссии, поддерживающую терапию и лечение обострений. Лучшие результаты получены при лечении циклофосфамидом в сочетании с глюкокортикоидами.

- Индукция ремиссии.
  - Для индукции ремиссии применяют пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг внутривенно в течение 3 сут с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки на срок не менее 1 мес. Затем дозу преднизолона постепенно снижают до поддерживающей: к 6 мес лечения — 10 мг/сут.
  - Циклофосфан назначают в виде пульс-терапии по 800–1000 мг внутривенно 1 раз в месяц ежемесячно или внутрь в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сутки (150–200 мг/сут) в течение 4–6 мес.
  - На начальном этапе лечения оправдано одномоментное проведение «пульс»-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. Дозы ЛС зависят от тяжести состояния больного, выраженности почечной недостаточности: метилпреднизолон назначают в дозе не более 500 мг внутривенно в течение 3 сут, циклофосфан — по 400–600 мг внутривенно однократно у больных с тяжёлой АГ, электролитными нарушениями, со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, у пациентов, склонных к развитию инфекций и цитопении. Интервалы между проведением сеансов пульс-терапии в подобных ситуациях следует уменьшить до 2–3 нед.
- Поддерживающая терапия.
  - Если через 6 мес лечения достигнута ремиссия заболевания, дозу циклофосфана уменьшают до поддерживающей (100 мг/сут), которую пациент принимает ещё не менее 1 года. Альтернативным вариантом поддерживающей терапии служит замена циклофосфана на азатиоприн в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки.
  - Оптимальная продолжительность лечения цитостатиками не определена. В большинстве случаев терапию можно ограничить 12 мес и, если достигнута клинико-лабораторная ремиссия, следует отменить ЛС, после чего больной должен оставаться под наблюдением специалиста. Однако при таком режиме лечения продолжительность ремиссии, как правило, невелика. Поэтому по достижении ремиссии лечение цитостатиками рекомендуют продолжить ещё в течение 12–24 мес, что существенно уменьшает риск развития обострений. Оба режима введения циклофосфана (в виде пульс-терапии и приёма внутрь) одинаково эффективны для подавления активности васкулита в начале лечения. Однако частота обострений выше, а продолжительность ремиссий меньше у пациентов, получивших лечение сверхвысокими дозами ЛС внутривенно, в связи с чем после проведения нескольких сеансов пульс-терапии целесообразно перейти на приём циклофосфана внутрь.

- Роль плазмафереза в лечении «малоиммунных» ANCA-ассоциированных васкулитов неясна. Полагают, что при гранулематозе Вегенера плазмаферез показан в случаях быстрого развития почечной недостаточности (концентрация креатинина в крови более 500 мкмоль/л) и наличия в биоптате почки потенциально обратимых изменений. Рекомендовано проведение 7–10 сеансов плазмафереза с заменой 4 л плазмы в течение 2 нед. Отсутствие положительного эффекта в эти сроки делает дальнейшее применение метода нецелесообразным.

■ Лечение обострений. Несмотря на полноценное лечение в начале заболевания, у 40% больных развиваются обострения в среднем через 18 мес после прекращения терапии. Обычно при этом отмечают те же поражения, что и в начале болезни, но возможно и вовлечение новых органов. Обострение ГН проявляется микрогематурией и ухудшением функции почек. Не рекомендуется считать колебания протеинурии надёжным признаком обострения, поскольку умеренная протеинурия возможна при развитии гломерулосклероза. Лечение обострений требует того же терапевтического подхода, который применяют в начале болезни. Для мониторинга активности гранулематоза Вегенера и своевременного начала лечения обострений предлагают проводить исследование титра ANCA в динамике. По данным разных авторов, рост титра ANCA отмечают при обострении заболевания у 25–77% пациентов, однако титры ANCA не следует использовать в качестве решающего фактора для определения показаний к возобновлению иммунодепрессивной терапии или её отмене, поскольку у ряда больных обострение не сопровождается ростом титров ANCA, а персистирование высоких титров отмечено у лиц с чёткой клинической ремиссией.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Почти у 20% больных гранулематозом Вегенера необходимо проведение гемодиализа в момент установления диагноза. У половины из них гемодиализ — временная мера, которую удаётся прекратить в течение 8–12 нед. Однако в начале этого вида лечения практически невозможно определить, у кого из больных иммуносупрессивная терапия, проводимая параллельно, приведёт к восстановлению функции почек и исчезновению потребности в проведении гемодиализа. В дальнейшем у большинства таких пациентов в сроки от нескольких месяцев до 3–4 лет развивается терминальная ХПН. Больные гранулематозом Вегенера, которым проводят гемодиализ в связи с терминальной ХПН, как правило, не имеют экстраренальных признаков активности васкулита и не нуждаются в поддерживающей иммунодепрессивной терапии, тем не менее в ряде случаев развиваются обострения заболевания, что служит показанием к возобновлению активного лечения глюкокортикоидами и цитостатиками, режим которого корректируется в зависимости от режима проведения гемодиализа.

Трансплантация почки в настоящее время проведена небольшому числу больных гранулематозом Вегенера.

Прогноз

Прогноз заболевания определяется в первую очередь тяжестью поражения лёгких и почек, сроком начала и режимом терапии. До применения

иммунодепрессивных ЛС 80% больных умирали в течение первого года болезни. Выживаемость составляла менее 6 мес. Монотерапия глюкокортикоидами, подавляющая активность васкулита и поражение верхних дыхательных путей, увеличила продолжительность жизни больных, но оказалась неэффективной при поражении почек и лёгких. Добавление к терапии циклофосфана позволило добиться ремиссии более чем у 80% пациентов с лёгочно-почечным синдромом в рамках гранулематоза Вегенера.

Прогностическими факторами при ANCA-ассоциированных васкулитах служат уровень креатинина крови до начала лечения и кровохарканье. Кровохарканье — неблагоприятный прогностический признак для выживаемости больного, а концентрация креатинина крови в дебюте почечного процесса — определяющий фактор риска развития ХПН. У пациентов с концентрацией креатинина в крови менее 150 мкмоль/л 10-летняя почечная выживаемость составляет 80%. Основным морфологическим фактором благоприятного прогноза является процент нормальных клубочков в биоптате почки.

Основными причинами смерти больных гранулематозом Вегенера в острой фазе болезни являются генерализованный васкулит, тяжёлая почечная недостаточность, инфекции.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

Микроскопический полиангиит — некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами или без них, поражающий мелкие сосуды (артериолы, капилляры, венулы), реже артерии среднего калибра, с преобладанием в клинической картине некротизирующего ГН и лёгочного капиллярита.

Заболевание описано J. Davson и соавт. в 1948 г. как отдельный вариант узелкового полиартериита, при котором редка АГ, но имеется фокальный некротизирующий ГН, свидетельствующий о поражении мелких сосудов. Форма поражения почек (сегментарный некротизирующий малоиммунный ГН), объединяющая микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и БПГН без экстраренальных признаков васкулита, подтверждает правомочность выделения микроскопического полиангиита в самостоятельную нозологическую форму, отличную от узелкового полиартериита. Обнаружение в крови больных микроскопическим полиангиитом ANCA позволило отнести эту форму системного васкулита в группу ANCA-ассоциированных васкулитов, а ГН при этой форме васкулита — к малоиммунному БПГН, ассоциированному с наличием ANCA (тип III по R. Glassock, 1997).

В настоящее время микроскопический полиангиит регистрируют почти в 10 раз чаще узелкового полиартериита. Заболеваемость микроскопическим полиангиитом составляет 0,36 на 100 000 населения. Заболевание чаще развивается в возрасте 50–60 лет, практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основные представления о роли ANCA в патогенезе системных васкулитов были изложены при описании гранулематоза Вегенера. В отличие от

последнего, у большинства больных микроскопическим полиангиитом в крови обнаруживают pANCA против миелопероксидазы (см. табл. 12-2).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Отличительной особенностью микроскопического полиангиита служит сегментарный некротизирующий васкулит мелких сосудов без признаков гранулематозного воспаления. Кроме васкулита сосудов микроциркуляторного русла может развиваться некротизирующий артериит, гистологически сходный с таковым при узелковом полиартериите. Наиболее часто поражаются мелкие сосуды почек, лёгких и кожи.

- В коже характерно развитие дермального лейкоцитокластического венулита.
- В лёгких развивается некротизирующий альвеолит с септальными капилляритами, массивной нейтрофильной инфильтрацией. В случае смерти больного от лёгочного кровотечения при аутопсии обнаруживают гемосидероз лёгких.
- В почках обнаруживают морфологическую картину фокального сегментарного некротизируюшего ГН с полулуниями, идентичного ГН при гранулематозе Вегенера. В отличие от последнего, поражению почек при микроскопическом полиангиите не свойственны интерстициальные гранулёмы и некротизирующий васкулит эфферентных *vasa recta* и перитубулярных капилляров.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Микроскопический полиангиит начинается с лихорадки, мигрирующих артралгий и миалгий, геморрагической пурпуры, снижения массы тела. Около трети больных в дебюте болезни страдают язвенно-некротическим ринитом. В отличие от гранулематоза Вегенера изменения верхних дыхательных путей носят обратимый характер, не сопровождаются деструкцией тканей и поэтому не приводят к деформации носа. При биопсии слизистой оболочки носа не выявляют гранулём, а отмечают лишь неспецифическое воспаление. Проявления поражений внутренних органов при микроскопическом полиангиите и гранулематозе Вегенера схожи (см. табл. 12-3).

Прогноз определяет поражение лёгких и почек.

- Лёгкие вовлекаются в патологический процесс у 50% больных. Клинически отмечают кровохарканье, одышку, кашель, боли в грудной клетке. Наиболее опасный симптом — лёгочное кровотечение, которое становится основной причиной смерти больных микроскопическим полиангиитом в остром периоде. Рентгенологически выявляют массивные инфильтраты в обоих лёгких, признаки геморрагического альвеолита.
- Поражение почек обнаруживают у 90–100% больных микроскопическим полиангиитом. Оно проявляется в большинстве случаев симптоматикой БПГН с нарастающей почечной недостаточностью, стойкой гематурией и умеренной протеинурией, не достигающей, как правило, нефротического уровня. Артериальная гипертензия выражена умеренно и, в отличие от гранулематоза Вегенера, развивается не часто.

Около 20% больных, как и при гранулематозе Вегенера, имеют в момент установления диагноза выраженную почечную недостаточность и нуждаются в проведении гемодиализа, который в дальнейшем удаётся прекратить у большинства из них.

Наряду с почками и лёгкими при микроскопическом полиангиите поражаются ЖКТ и периферическая нервная система. Характер их поражения такой же, как и при гранулематозе Вегенера.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных микроскопическим полиангиитом обнаруживают увеличенную СОЭ, умеренную гипохромную анемию, нарастающую в случае лёгочного кровотечения, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение концентрации С-реактивного белка. В отличие от узелкового полиартериита маркёры HBV отсутствуют у большинства пациентов. Почти у 80% больных в крови выявляют ANCA, преимущественно к миелопероксидазе (p-ANCA), однако у 30% — c-ANCA (см. табл. 12-2).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Микроскопический полиангиит диагностируют на основании клинической картины, морфологических и лабораторных данных. Однако почти у 20% больных не обнаруживают ANCA в крови, а биопсию почки не всегда возможно провести. В этих случаях сочетание БПГН с другими симптомами васкулита мелких сосудов позволяет заподозрить некротизирующий васкулит.

Поскольку лечение микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера одинаково при наличии тяжёлых висцеритов, определяющих прогноз, нет необходимости в чётком разграничении этих форм системных васкулитов.

При дифференциальной диагностике микроскопического полиангиита и узелкового полиартериита следует руководствоваться клинико-лабораторными особенностями обоих заболеваний. Для узелкового полиартериита характерны абдоминальный болевой синдром и полинейропатия, тяжёлая, иногда злокачественная, АГ, которая практически не возникает у больных микроскопическим полиангиитом, скудный мочевой синдром, аневризмы или стеноз сосудов при ангиографии, частое инфицирование HBV. При микроскопическом полиангиите чаще выявляют сочетание геморрагического альвеолита с БПГН, ANCA в сыворотке крови.

При почечно-лёгочном синдроме у больных микроскопическим полиангиитом необходима дифференциальная диагностика с целым рядом заболеваний, характеризующихся сходной клинической симптоматикой (см. табл. 12-5).

Лечение

Для лечения микроскопического полиангиита как одной из форм ANCA-ассоциированного васкулита используют сочетание глюкокортикоидов с цитостатиками. Принципы и режимы иммунодепрессивной терапии аналогичны таковым, применяемым для лечения гранулематоза Вегенера. При лечении малоиммунного БПГН в рамках микроскопического полиангиита возможно применение более короткого курса лечения циклофосфаном для

индукции ремиссии с последующим переходом на терапию азатиоприном в качестве поддерживающей терапии, хотя при наличии геморрагического альвеолита, сочетающегося с БПГН, такой режим терапии не используют. Тяжёлый лёгочный васкулит в рамках микроскопического полиангиита служит показанием для проведения повторных курсов плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина. Другим показанием для назначения иммуноглобулина считают резистентность к активной иммуносупрессивной терапии, под которой понимают отсутствие эффекта (продолжающееся прогрессирование васкулита) после 6 нед и более применения глюкокортикоидов и цитостатических ЛС.

Прогноз

Прогноз при микроскопическом полиангиите, как и при гранулематозе Вегенера, определяется поражением лёгких и почек. Прогностически неблагоприятным фактором в отношении общей выживаемости больных является кровохарканье. Уровень креатинина в крови, до начала лечения превышающий 150 мкмоль/л, служит фактором риска развития ХПН. Принимая во внимание частоту развития массивных лёгочных кровотечений, являющихся основной причиной смерти больных микроскопическим полиангиитом, даже при сочетанном применении глюкокортикоидов и цитостатиков 5-летняя выживаемость составляет 65%. Наряду с лёгочными кровотечениями в остром периоде летальный исход часто наступает от инфекционных осложнений.

12.2.3. ПУРПУРА ШЁНЛЕЙНА–ГЕНОХА

Пурпура Шёнлейна–Геноха — системный васкулит, поражающий преимущественно мелкие сосуды с отложением в их стенке иммунных комплексов, которые содержат IgA, и проявляющийся поражением кожи в сочетании с поражением ЖКТ, клубочков почек и суставов.

Наименование «пурпура Шёнлейна–Геноха» имеет несколько синонимов: анафилактоидная пурпура, аллергический васкулит, лейкоцитокластический васкулит, ревматоидная пурпура. В России наиболее распространён термин «геморрагический васкулит».

Заболевание описано в 1838 г. Schönlein как сочетание артрита и пальпируемой пурпуры. В 1868 г. Henoch описал 4 детей с поражением желудочно-кишечного тракта при наличии кожного и суставного процессов, а спустя 30 лет он же сообщил о возможности поражения почек при этом синдроме.

Геморрагический васкулит — наиболее распространённая форма системных васкулитов. Заболевание возникает у лиц любого возраста, однако чаще всего у детей от 3 до 15 лет. В Европе заболеваемость пурпурой Шёнлейна–Геноха среди детей до 14 лет составляет 14 случаев на 100 000 детского населения, в США — 10 случаев на 100 000. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек, но с возрастом разница в заболеваемости исчезает. Заболевание чаще регистрируют в зимние месяцы. Поражение почек в среднем отмечают у 25–30% больных пурпурой Шёнлейна–Геноха (от 10–20% в Италии до 50–60% в Австрии, США, Польше).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие пурпуры Шёнлейна–Геноха связывают с инфекциями, пищевой аллергией, лекарственной непереносимостью, а также употреблением алкоголя. В большинстве случаев заболеванию предшествует носоглоточная или кишечная инфекция. Развитие геморрагического васкулита ассоциировано с целым рядом бактерий и вирусов. Наиболее чётко прослежена связь болезни с инфекцией, вызванной стрептококками и стафилококками, цитомегаловирусом, парвовирусом B19, вирусом иммунодефицита человека. Реже отмечают ассоциацию с бактериями кишечной группы, иерсиниями, микоплазмами.

Описано развитие пурпуры Шёнлейна–Геноха после применения некоторых ЛС, в том числе вакцин и сывороток, антибиотиков (пенициллин), тиазидовых диуретиков, хинидина.

Патогенез пурпуры Шёнлейна–Геноха до конца не изучен. В настоящее время важную патогенетическую роль отводят IgA, его макромолекулярным полимерам и содержащим IgA иммунным комплексам. Установлено, что у 40–50% больных повышена концентрация IgA в крови, преимущественно за счёт увеличения полимерных форм изотипа IgA_1. В ряде случаев эти IgA_1 проявляют свойства ревматоидного фактора, антител к цитоплазме нейтрофилов, образуют комплексы с фибронектином. Причиной повышения IgA является как увеличение его синтеза, так и снижение клиренса, возможно, в результате дефектной биохимической структуры IgA, что способствует удлинению периода циркуляции IgA-полимеров и IgA-содержащих иммунных комплексов в системном кровотоке.

Развитие гломерулонефрита при геморрагическом васкулите связано с отложением в мезангии клубочков IgA-содержащих иммунных комплексов с последующей активацией комплемента по альтернативному пути. Обсуждают также возможность формирования иммунных комплексов *in situ*. В пользу последнего механизма свидетельствуют наличие мезангиальных депозитов IgA у больных с нормальным его уровнем в крови, отсутствие IgA-содержащих иммунных комплексов в клубочках большинства ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих высокий уровень полимерного IgA в плазме крови. На основании этих фактов было сформулировано предположение о существовании механизма, облегчающего отложение IgA в клубочках. В качестве такого механизма рассматривают установленный в настоящее время дефект гликозилирования молекул IgA при пурпуре Шёнлейна–Геноха. В результате возможно изменение структуры IgA, что, в свою очередь, нарушает его взаимодействие с белками мезангиального матрикса, рецепторами на поверхности мезангиальных клеток, комплементом (изменённый IgA, образовавшийся в результате аномального гликозилирования, более эффективно активирует комплемент, чем обычный) вызывая отложение иммунных комплексов с последующим повреждением клубочка.

Изменения концентрации IgA в крови, наличие его полимерных форм и IgA-содержащих депозитов в клубочках почки и клинико-морфологические особенности гломерулонефрита при пурпуре Шёнлейна–Геноха не отличаются от таковых при IgA-нефропатии. В связи с этим до настоящего

времени продолжаются дискуссии о том, возможно ли рассматривать болезнь Берже как локальную почечную форму пурпуры Шёнлейна–Геноха.

В последнее время обсуждают возможную роль в патогенезе пурпуры Шёнлейна–Геноха хронического воспаления кишечной стенки, обусловленного, по-видимому, нарушением функции её локальной иммунной системы. В основе этого предположения лежит установленное в недавних исследованиях усиление проницаемости кишечника для макромолекул при обострении заболевания и обнаружение взаимосвязи между проницаемостью слизистой кишечника и выраженностью инфильтрации последней лимфоцитами.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Морфологические изменения в почках при пурпуре Шёнлейна–Геноха разнообразны.

Наиболее часто отмечают картину фокального или диффузного мезангиопролиферативного гломерулонефрита.

Реже встречается диффузный пролиферативный эндокапиллярный ГН, который характеризуется сочетанием интенсивной мезангиальной пролиферации с увеличением мезангиального матрикса, наличием лейкоцитов в просвете капилляров клубочков и очагов удвоения БМК.

У небольшой части больных выявляют диффузный пролиферативный гломерулонефрит с эндокапиллярной и экстракапиллярной пролиферацией, при котором в зависимости от тяжести повреждения, наряду с диффузными пролиферативными изменениями, отмечают формирование полулуний менее или более чем в 50% клубочков, и мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

Тубуло-интерстициальные изменения на ранних сроках болезни выражены минимально, на более поздних представлены атрофией канальцев и склерозом интерстиция, который коррелирует с выраженностью гломерулярной патологии. У взрослых пациентов, в отличие от детей, нередко обнаруживают артериосклероз и гиалиноз артериол.

При иммунофлюоресцентной микроскопии у больных пурпурой Шёнлейна–Геноха выявляют диффузные гранулярные депозиты, содержащие преимущественно IgA, в мезангии. Эти депозиты могут затем проникать в капиллярную стенку, располагаясь субэндотелиально. Субэпителиальная локализация депозитов крайне редка. В ряде случаев выявляются отложения IgG в комбинации с IgA. Практически у всех больных IgA-нефритом при пурпуре Шёнлейна–Геноха обнаруживаются депозиты C3, более чем в 80% случаев — депозиты фибриногена в мезангии, что свидетельствует о локальной внутрисосудистой коагуляции в клубочках почки.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Геморрагический васкулит в большинстве случаев является доброкачественным заболеванием, склонным к спонтанным ремиссиям или излечению в течение нескольких недель с момента возникновения. Однако у части больных, преимущественно взрослых, болезнь приобретает рецидивирующее течение с развитием тяжёлого поражения почек.

Характерные экстраренальные симптомы (поражение кожи, суставов, ЖКТ) могут появляться в любой последовательности на протяжении нескольких дней, недель или одновременно.

- Поражение кожи — основной диагностический симптом пурпуры Шёнлейна–Геноха, который у половины больных бывает первым признаком болезни. Возникает геморрагическая сыпь (пальпируемая пурпура) на разгибательных поверхностях нижних конечностей, ягодицах, реже на животе, спине и руках. Высыпания расположены симметрично, первоначально на лодыжках и пятках, затем начинают распространяться проксимально. В тяжёлых случаях высыпания сливаются, приобретают генерализованный характер. У детей появление пурпуры сопровождается отёками даже при отсутствии протеинурии, что, как полагают, связано с усилением сосудистой проницаемости за счёт васкулита. Редкая форма высыпаний — пузырьки с геморрагическим содержимым и последующей десквамацией эпидермиса. В течение первых недель заболевания эпизоды пурпуры рецидивируют, причём в момент рецидива, как правило, впервые возникает суставной синдром или поражение ЖКТ. У небольшой части больных пурпура приобретает хроническое рецидивирующее течение.
- Поражение суставов отмечают у двух третей больных пурпурой Шёнлейна–Геноха. У большинства пациентов возникают мигрирующие артралгии коленных и голеностопных суставов, реже суставов верхних конечностей, сочетающиеся с миалгиями. Артриты развиваются крайне редко. У небольшой части больных суставной синдром формируется раньше пурпуры.
- Поражение ЖКТ наблюдают более чем у 65% больных геморрагическим васкулитом, причём у некоторых пациентов оно бывает первым признаком болезни. Клинически васкулит ЖКТ проявляется симптомами диспепсии, кишечного кровотечения, абдоминальными болями. Тяжёлые осложнения развиваются не более чем в 5% случаев; особенно часто у детей старшего возраста отмечают инвагинационную кишечную непроходимость. Описаны также инфаркты тонкой кишки с перфорацией, острый аппендицит, панкреатит. Поздним осложнением поражения ЖКТ при пурпуре Шёнлейна–Геноха является стриктура тонкой кишки.
- К редким экстраренальным проявлениям болезни относят поражение лёгких (снижение функциональных показателей, лёгочные кровотечения, гемоторакс), ЦНС (головные боли, энцефалопатия, судорожный синдром, геморрагический инсульт, нарушения поведения), урологическую патологию (стеноз мочеточника, отёк и кровоизлияние в мошонку, гематома семенного канатика, некроз яичек, геморрагический цистит).

Поражение почек

Поражение почек является частым, но не постоянным симптомом пурпуры Шёнлейна–Геноха. Гломерулонефрит развивается в среднем у 25–30% больных. У взрослых пациентов с геморрагическим васкулитом частота его достигает 63%.

Обычно симптомы поражения почек обнаруживаются уже в дебюте болезни, сочетаясь с первым эпизодом пурпуры или появляясь вскоре после него. Однако у некоторых больных гломерулонефрит может предшествовать пурпуре или развиться впервые через несколько лет после манифеста-

ции васкулита вне связи с кожным или суставным синдромами. Выраженность экстраренальных симптомов не коррелирует чётко с выраженностью почечного процесса. Иногда тяжёлый гломерулонефрит может развиться при умеренном поражении кожи и ЖКТ.

Наиболее частый клинический симптом гломерулонефрита — эритроцитурия, которая может быть представлена как рецидивирующей макрогематурией, так и стойкой микрогематурией. Макрогематурия может сопровождать рецидивы пурпуры или отмечаться изолированно, как правило, при наличии носоглоточной инфекции. У большинства пациентов гематурия сочетается с протеинурией, которая обычно невелика в общей популяции больных геморрагическим васкулитом. Однако у больных IgA-нефритом при пурпуре Шёнлейна–Геноха, находящихся в нефрологических отделениях в связи с тяжестью почечного поражения, наиболее часто отмечают массивную протеинурию с формированием нефротического синдрома в 60% случаев. Раннее нарушение функции почек и артериальную гипертензию, как правило, выявляют у пациентов с нефротическим синдромом. Почечная недостаточность выражена умеренно. У взрослых больных пурпурой Шёнлейна–Геноха, в отличие от детей, чаще отмечается тяжёлое поражение почек, протекающее в виде БПГН. В этих случаях биопсия почки выявляет диффузный пролиферативный или экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями в большом проценте клубочков, тогда как основная масса больных с гематурией и умеренной протеинурией имеет морфологическую картину мезангиопролиферативного гломерулонефрита.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Не существует специфичных лабораторных тестов для диагностики пурпуры Шёнлейна–Геноха.

У большинства больных с высокой активностью васкулита отмечается увеличение СОЭ. У детей в 30% случаев выявляют увеличение титров антистрептолизина-О, ревматоидный фактор, повышение содержания С-реактивного белка.

Основной лабораторный признак пурпуры Шёнлейна–Геноха — повышенный уровень IgA в плазме крови — выявляют в острой стадии болезни у 50–70% больных. Спустя год после острого эпизода содержание IgA в большинстве случаев нормализуется при отсутствии рецидива пурпуры, даже если сохраняется мочевой синдром. У трети пациентов обнаруживаются IgA-содержащие иммунные комплексы в момент высокой активности васкулита.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У любого пациента с нефропатией, сочетающейся с кожным геморрагическим синдромом, абдоминальными болями и артралгиями, следует исключать геморрагический васкулит. При этом только при обнаружении мезангиальных депозитов IgA при биопсии почки можно достоверно диагностировать пурпуру Шёнлейна–Геноха. Без этого морфологического подтверждения диагностика может быть затруднена. Наиболее часто приходится дифференцировать пурпуру Шёнлейна–Геноха от микроскопического полиангиита. Основные дифференциально-диагностические признаки разных форм системных васкулитов представлены в табл. 12-5. К другим заболеваниям, от которых следует дифференцировать пурпуру

Шёнлейна–Геноха, относят острый ГН, болезнь Берже, СКВ, подострый инфекционный эндокардит с поражением почек, аутоиммунный гепатит, туберкулёз с параспецифическими реакциями.

- Дифференциальная диагностика геморрагического васкулита и острого постстрептококкового ГН бывает затруднительна, особенно если при остром ГН присутствуют характерные для пурпуры Шёнлейна–Геноха симптомы (кожные геморрагии и боли в животе), поскольку в ряде случаев стрептококковая инфекция предшествует пурпуре Шёнлейна–Геноха, и титры антистрептолизина-О могут быть повышены, что ещё более затрудняет верификацию диагноза. В подобных ситуациях может помочь исследование содержания С3-компонента комплемента в крови, которое всегда остаётся в норме при пурпуре Шёнлейна–Геноха и снижается у большинства больных острым ГН, а также биопсия почки, при которой обнаруживают депозиты IgA в мезангии.
- Дифференциальная диагностика пурпуры Шёнлейна–Геноха и болезни Берже у взрослых необходима, если больной поступает под наблюдение нефролога впервые с АГ и мочевым синдромом с преобладанием гематурии. В этом случае ключевую роль отводят изучению анамнеза. Указание на эпизод пурпуры, суставной и абдоминальный синдромы в детстве позволяет диагностировать геморрагический васкулит.
- Для волчаночного нефрита, в отличие от нефрита при пурпуре Шёнлейна–Геноха, не характерны макрогематурия, повышение концентрации IgA в крови, абдоминальный болевой синдром. При СКВ поражение почек сочетается с полисерозитом, эритемой лица в виде «бабочки», лихорадкой, а также поражением сердца, цитопеническим синдромом. Диагноз СКВ подтверждают характерные иммунологические тесты (LE-клетки, антинуклеарные АТ, АТ к ДНК, гипокомплементемия).
- Для исключения вторичного геморрагического васкулита у больных аутоиммунным гепатитом, подострым инфекционным эндокардитом, туберкулёзом необходимо исследовать активность печеночных ферментов в крови, провести бактериологическое исследование крови, рентгенографию, ЭхоКГ, биопсию печени.

Лечение

Тактика лечения геморрагического васкулита зависит от преобладающих клинических симптомов.

- При наличии инфекции показана антибактериальная терапия.
- Кожный и суставной синдромы без висцеральных проявлений являются показанием к назначению НПВС.
- При тяжёлом поражении кожи и ЖКТ назначают глюкокортикоиды. По данным некоторых авторов, раннее назначение преднизолона коротким курсом предотвращает развитие гломерулонефрита при пурпуре Шёнлейна–Геноха.

Подходы к лечению гломерулонефрита при геморрагическом васкулите противоречивы. Тактика лечения гломерулонефрита при пурпуре Шёнлейна–Геноха зависит от возраста пациентов, характера течения и клинического варианта нефрита.

- Большинство больных с клиническими проявлениями латентного гломерулонефрита и нормальной функцией почек не нуждаются в лече-

нии глюкокортикоидами. Эта форма нефрита, как правило, склонна к спонтанным ремиссиям или выздоровлению.

- Пациентам с НС или БПГН показано назначение иммуносупрессивных ЛС, однако до настоящего времени отсутствуют контролируемые клинические исследования сравнительной эффективности различных режимов терапии.
  - При наличии НС с нормальными функциями почек у детей рекомендуют начинать лечение с пульс-терапии метилпреднизолоном по 1 г внутривенно в течение 3 сут с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки в течение 1 мес, после чего показан альтернирующий приём ЛС в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки через день в течение 2 мес. Далее лечение по альтернирующей схеме продолжают ещё 2 нед, уменьшая дозу до 0,5 мг/кг массы тела через день. Такой метод лечения позволяет добиться стойкой клинической ремиссии у 80% детей.
  - Для лечения взрослых больных нефритом с нефротическим синдромом и/или нарушением функции почек, а также БПГН рекомендуют сочетание глюкокортикоидов с циклофосфамидом, в том числе и в режиме пульс-терапии. Кроме того, у этих пациентов предлагают также использовать внутривенные инфузии иммуноглобулина. Возможно также сочетание иммуносупрессивной терапии с плазмаферезом, антикоагулянтами (гепарин, варфарин) и антиагрегантами (дипиридамол). В последнее время сообщалось об эффективности у больных нефритом при пурпуре Шёнляйна–Геноха фибринолитической терапии урокиназой, которая, как было показано, не только воздействует на процесс внутриклубочкового свёртывания крови, но и способствует протеолизу экстрацеллюлярного матрикса.

При развитии у больных нефритом при пурпуре Шёнлейна–Геноха терминальной ХПН проводят гемодиализ и трансплантацию почки. Рецидив гломерулонефрита в трансплантате развивается редко, однако почти у половины больных, которым выполнялась биопсия трансплантата, были обнаружены мезангиальные депозиты IgA при отсутствии клинических признаков гломерулонефрита.

Прогноз

Прогноз пурпуры Шёнлейна–Геноха в целом благоприятный, даже несмотря на частые рецидивы заболевания, отмечаемые почти у 50% больных. Развитие гломерулонефрита ухудшает прогноз больных геморрагическим васкулитом. Именно нефрит с развитием ХПН является основной причиной смерти больных пурпурой Шёнлейна–Геноха. В Европе среди причин терминальной ХПН у детей доля нефрита при пурпуре Шёнлейна–Геноха превышает 3%.

Характер течения гломерулонефрита при геморрагическом васкулите у взрослых и детей существенно различается. Для детей более характерно наличие преходящей гематурии без выраженной протеинурии и функциональных нарушений. У взрослых чаще отмечают БПГН, АГ, НС, раннее нарушение функции почек, что побуждает назначать более агрессивные терапевтические режимы. При наличии протеинурии более 1 г/сут и/или нарушении функции почек риск развития ХПН у детей составляет 18%, а у взрослых — 28%.

Прогностическое значение при нефрите у больных пурпурой Шёнлейна–Геноха имеет не только возраст, но также клинические проявления и морфологические признаки.

Изолированная микрогематурия ассоциирована со 100% 10-летней выживаемостью. Протеинурия, превышающая 1 г/сут, нефротический или остронефритический синдромы в дебюте гломерулонефрита ухудшают прогноз. Макрогематурия ассоциирована с высокой вероятностью большого процента полулуний в биоптате почки и быстрым ухудшением функции почек.

Из морфологических признаков прогностическое значение имеют процент клубочков с полулуниями и интерстициальный фиброз. При этом у взрослых пациентов с наличием полулуний менее чем в 50% клубочков риск развития ХПН выше, чем у детей.

В целом нефрит при пурпуре Шёнлейна–Геноха имеет относительно благоприятный исход: в общей популяции больных детей полное выздоровление отмечается в 94% случаев, взрослых — в 89%.

12.2.4. СМЕШАННАЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Смешанная криоглобулинемия — особый тип системного васкулита мелких сосудов, характеризующийся отложением в стенке сосудов криоглобулинов и наиболее часто проявляющийся поражением кожи в виде пурпуры и клубочков почек.

Криоглобулины — сывороточные иммуноглобулины, обладающие свойством обратимой холодовой преципитации. В зависимости от состава выделяют 3 типа криоглобулинов.

- К криоглобулинам I типа относят моноклональные иммуноглобулины преимущественно класса IgM; этот тип криоглобулинов, выявляемый при множественной миеломе или болезни Вальденстрема, редко вызывает поражение почек.
- Криоглобулины II и III типов являются смешанными, поскольку они состоят по крайней мере из 2 иммуноглобулинов, один из которых (поликлональный IgG) выступает в качестве Аг, а другой, представляющий собой антитело, — связанный с ним иммуноглобулин (анти-IgG), обычно класса IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора. В состав криоглобулинов при II типе входит моноклональный IgM (содержащий преимущественно один тип лёгких цепей — κ), при III типе — поликлональный (содержит κ- и λ- лёгкие цепи).

Смешанная криоглобулинемия II и III типа может развиваться при целом ряде инфекционных и аутоиммунных заболеваний, и в этом случае её называют вторичной смешанной криоглобулинемией. До недавнего времени примерно у 30% пациентов не удавалось установить связь криоглобулинемии с другой патологией, что привело к появлению термина «эссенциальная криоглобулинемия». Эссенциальная криоглобулинемия была описана M. Meltzer в 1966 г. как синдром, включающий общую слабость, пурпуру, артралгии (триада Мельтцера) в сочетании с криоглобулинемией II типа.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время термин «эссенциальная криоглобулинемия» следует считать условным, поскольку в генезе смешанной криоглобулинемии чётко установлена ключевая роль вирусных инфекций. В подавляющем большинстве случаев криоглобулинемия ассоциирована с HCV, а роль других вирусов (Эпстайна–Барр, гепатитов А и В) менее значима. У пациентов, инфицированных HCV, частота выявления криоглобулинемии варьирует от 34 до 54%. При смешанной криоглобулинемии маркёры инфекции HCV в крови обнаруживают в 63–76% случаев, а в криопреципитатах — в 75–99% случаев.

HCV, как полагают, стимулирует пролиферацию особого клона В-лимфоцитов, продуцирующего поликлональный (IgM) или моноклональный (IgMκ) ревматоидный фактор. Связывание последнего в крови или *in situ* с IgG (при инфекции HCV IgG проявляет свойства АТ к HCV) приводит к образованию криоглобулинов II типа, отложение которых в стенке мелких сосудов, в том числе и в капиллярах клубочков, сопровождается потреблением компонентов комплемента, индуцируя повреждение сосудистой стенки и развитие воспаления. Оказалось, что моноклональный IgMκ ревматоидный фактор смешанных криоглобулинов обладает способностью связываться с фибронектином мезангиального матрикса клубочков, чем и объясняют высокую нефритогенность криоглобулинов II типа. Поражение почек отмечают при обоих типах смешанной криоглобулинемии, однако при II типе — в 3 раза чаще. В отличие от III типа, при котором почечные проявления неспецифичны, при II типе с моноклональным IgMκ развивается ГН с особыми морфологическими признаками, позволяющими рассматривать его как отдельный вариант гломерулонефрита — криоглобулинемический.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Морфологически криоглобулинемический ГН (рис. 12-8, см. цветную вклейку) является вариантом мезангиокапиллярного гломерулонефрита, ассоциированного почти исключительно со II типом смешанной криоглобулинемии и характеризующегося особенностями, которые отличают его как от идиопатического мезангиокапиллярного гломерулонефрита I типа, так и от диффузного пролиферативного волчаночного нефрита. К ним относятся:

- Массивная инфильтрация клубочков лейкоцитами, преимущественно моноцитами/макрофагами, обусловливающими выраженную эндокапиллярную пролиферацию.
- Наличие так называемых «интралюминальных» тромбов в капиллярах клубочков — аморфных эозинофильных PAS-положительных депозитов разного размера, прилежащих к внутренней поверхности капиллярной стенки и нередко полностью обтурирующих просвет капилляров. Иммунофлюоресцентным методом обнаружено присутствие криоглобулинов, идентичных циркулирующим, в составе этих интракапиллярных депозитов. При электронной микроскопии выявляют фибриллярную или микротубулярную структуру этих депозитов, идентичную таковой криопреципитата, полученного у того же пациента *in vitro*.
- Двухконтурность гломерулярной базальной мембраны из-за интерпозиции моноцитов/макрофагов между гломерулярной базальной мемб-

раной и клетками эндотелия или вновь образованного мембраноподобного материала. Двуконтурность гломерулярной базальной мембраны при криоглобулинемическом ГН более выражена, чем при мезангиокапиллярном ГН, где она появляется в результате интерпозиции мезангиальных клеток.

Около 30% больных криоглобулинемическим ГН имеют признаки васкулита артерий малого и среднего калибра, характеризующегося фибриноидным некрозом и моноцитарной инфильтрацией стенки сосудов. Почечный васкулит возможен при отсутствии гломерулярного поражения и часто коррелирует с выраженностью пурпуры или васкулита мезентериальных артерий.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления криоглобулинемического васкулита развиваются у 50–67% больных смешанной криоглобулинемией, в среднем через 15 лет течения инфекции HCV. Криоглобулинемический васкулит чаще развивается у женщин, в большинстве случаев в возрасте 40–50 лет. Клиническая картина криоглобулинемического васкулита отличается значительным полиморфизмом. Наиболее часто отмечают пальпируемую пурпуру на коже нижних конечностей, иногда с изъязвлением, артралгии, синдром Рейно, периферическую полинейропатию. Характерны также абдоминальный болевой синдром (приводящий в ряде случаев к оперативным вмешательствам), гепатоспленомегалия. Реже наблюдают синдром Шёгрена, лимфаденопатию.

Поражение почек

Гломерулонефрит — самый частый висцерит, отмечаемый у 35–50% больных смешанной КГЕ. Клинические признаки поражения почек, как правило, появляются спустя несколько месяцев или лет после первых симптомов болезни (пурпуры, артралгий), однако у части больных гломерулонефрит сочетается с экстраренальными симптомами уже в дебюте КГЕ. В редких случаях развитие гломерулонефрита опережает другие проявления смешанной криоглобулинемии (нефритическая маска). Почечный процесс манифестирует остронефритическим синдромом примерно у четверти пациентов, нефротическим — у 20%, а более чем у 50% имеется умеренный мочевой синдром, проявляющийся протеинурией и эритроцитурией. Менее чем у 5% больных гломерулонефрит с самого начала приобретает быстропрогрессирующее течение или дебютирует олигурической ОПН. У пациентов с криоглобулинемическим гломерулонефритом отмечается ранняя и в большинстве случаев тяжёлая артериальная гипертензия, осложнения которой (острый инфаркт миокарда, инсульт) могут стать причинами смерти больных.

Течение гломерулонефрита при смешанной криоглобулинемии вариабельно. Почти треть больных, особенно при наличии остронефритического синдрома, достигают ремиссии почечного процесса в сроки от нескольких дней до нескольких недель. В большинстве случаев отмечают стабильное течение нефрита с минимальным мочевым синдромом и нормальной функцией почек. У 20% больных ГН приобретает волнообразное течение

с частыми рецидивами остронефритического синдрома, совпадающими, как правило, с обострением васкулита и рецидивом экстраренальных симптомов. Прогрессирование криоглобулинемического гломерулонефрита с развитием ТПН отмечают редко (10% случаев), как правило, у пациентов с постоянно высокой или нарастающей криоглобулинемией. Считают, что тяжесть почечного поражения при криоглобулинемическом васкулите обычно не коррелирует с уровнем криоглобулинемии, однако в исследовании Н.А. Мухина, Л.В. Козловской установлена большая частота БПГН и НС при высоком уровне криоглобулинов II типа (более 1 мг/мл).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностический критерий смешанной КГЕ — обнаружение криоглобулинов в сыворотке крови (уровень криокрита более 1%). Часто выявляют IgM-ревматоидный фактор в высоком титре. Для криоглобулинемического васкулита характерно снижение общей гемолитической активности комплемента CH50, C4 и C1q-компонентов при нормальном содержании C3, снижение которого характерно для некриоглобулинемического мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Большое диагностическое значение имеет обнаружение в сыворотке крови маркёров гепатита С: HCV-антител и HCV-РНК.

Лечение

Для лечения активного криоглобулинемического гломерулонефрита (остронефритический и/или НС с быстрым развитием почечной недостаточности) следует назначать иммуносупрессивную терапию (сочетание глюкокортикоидов и цитостатиков), плазмаферез (криоаферез).

- Лечение глюкокортикоидами начинают с внутривенного введения сверхвысоких доз (по 1 г метилпреднизолона) в течение 3 сут с последующим переходом на приём преднизолона внутрь по 1 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 нед, после чего дозу ЛС постепенно снижают до поддерживающей, которую сохраняют несколько месяцев. Циклофосфамид назначают в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки на срок не менее 4 мес или в виде пульс-терапии по 800–1000 мг внутривенно с интервалами 3–4 нед до купирования остронефритического или нефротического синдромов. Доза циклофосфамида зависит от состояния функции почек: при содержании креатинина в крови более 450 мкмоль/л её снижают на 50%.
- Плазмаферез или криоаферез проводят 3 раза в неделю в течение 2–3 нед только в сочетании с активной иммуносупрессивной терапией, которая позволяет избежать развития синдрома «рикошета», возможного после прекращения процедур в связи с ростом криокрита.

В настоящее время подход к лечению криоглобулинемического васкулита, в том числе и гломерулонефрита, изменился, чему способствовало выявление связи между криоглобулинемией и инфекцией HCV. Полагают, что этиотропная терапия, направленная на эрадикацию вируса, приведёт к исчезновению криоглобулинемии и обусловленных ею клинических проявлений васкулита. С этой целью рекомендуют назначать препараты α-интерферона в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином. Предпочтительно длительное (в течение 12 мес) лечение препаратами

α-интерферона в дозе 5 млн МЕ ежедневно в сочетании с рибавирином (по 1000–1200 мг/сут).

В ряде исследований по изучению эффективности противовирусных ЛС при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с HCV, было показано, что они улучшают течение кожного процесса, приводят к элиминации маркёров HCV, уменьшению уровня криокрита и повышению CH-50, однако не влияют на активность гломерулонефрита и не предотвращают его прогрессирование. Кроме того, положительный эффект был кратковременным. Прекращение терапии приводило к рецидивам вирусемии и сопровождалось высокой частотой обострений криоглобулинемического васкулита в ближайшие 3–6 мес. В связи с этим противовирусную терапию рекомендуют проводить больным HCV-ассоциированным криоглобулинемическим нефритом с выраженным мочевым синдромом без нарушения функции почек или с начальными признаками почечной недостаточности. Пациентам с активным ассоциированным с HCV криоглобулинемическим нефритом, проявляющимся остронефритическим или нефротическим синдромами и быстро нарастающей почечной недостаточностью, показаны глюкокортикоиды и цитостатические ЛС в сочетании с плазмаферезом.

Прогноз

Выделяют 2 группы прогностических критериев при криоглобулинемическом ГН, ассоциированном с вирусом гепатитом С, — клинические и морфологические.

- К клиническим факторам неблагоприятного прогноза относят возраст старше 50 лет, мужской пол, сочетание инфекции HBV и HCV, признаки репликации вируса, цирроз печени, рецидивирующую кожную пурпуру, АГ, концентрацию креатинина в крови, более 130 мкмоль/л в дебюте заболевания, гипокомплементемию, уровень криокрита более 10%.
- С неблагоприятным прогнозом ассоциированы такие морфологические признаки нефрита, как интракапиллярные тромбы, выраженность моноцитарной инфильтрации клубочков и острый васкулит внутрипочечных артерий.

12.3. СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА

Синдром Гудпасчера, обусловленный наличием специфических АТ к базальной мембране капилляров клубочков и/или альвеол, проявляется лёгочными кровотечениями и БПГН.

Заболевание было впервые описано в 1919 г. E.W. Goodpasture у 18-летнего юноши с массивным лёгочным кровотечением и ОПН, умершего во время эпидемии гриппа.

Заболеваемость синдромом Гудпасчера в Европе не превышает 1 случай на 2 000 000 населения. Доля синдрома Гудпасчера среди всех типов гломерулонефрита составляет 1–5%, а в структуре причин экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями — 10–20%. Хотя заболевание распространено повсеместно, чаще оно развивается у представителей европеоидной расы. Синдром Гудпасчера может возникать у людей любого возраста. Первый пик заболеваемости отмечают в возрасте 20–30 лет, при

этом страдают преимущественно мужчины, у которых имеются признаки как почечного, так и лёгочного поражения. Вторая волна заболеваемости приходится на возраст старше 50–60 лет, причём мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология синдрома Гудпасчера не известна.

- Развитие болезни связывают с вирусной инфекцией, в частности с вирусом гриппа A_2.
- Факторы внешней среды, вероятно, играют роль триггеров в развитии заболевания: имеются сообщения о возникновении синдрома Гудпасчера после контакта с бензином, органическими растворителями, использовании некоторых ЛС (пеницилламин). Независимо от роли факторов внешней среды в развитии аутоиммунного процесса, они имеют важное значение в возникновении повреждения лёгких: известно, что лёгочные кровотечения развиваются в основном у курильщиков.
- В последние 10 лет появились описания развития синдрома Гудпасчера после ударноволновой литотрипсии и обструкции мочеточника.
- Механизмы выработки АТ к базальной мембране капилляров клубочков неизвестны, однако этому может способствовать генетическая предрасположенность. Установлена связь между развитием синдрома Гудпасчера с Аг HLA класса DR (HLA-DR15 и HLA-DR4).

Синдром Гудпасчера — классический пример аутоиммунной болезни с антительным механизмом развития. В патогенезе ключевую роль играют АТ к базальной мембране капилляров клубочков.

- Мишенью этих АТ служит неколлагеновый домен 3-й цепи коллагена IV типа базальной мембраны клубочков («Аг Гудпасчера», NC1 3IV).
  - Коллаген IV типа обнаружен только в составе базальных мембран. Известно, что он состоит из 6 типов цепей: α_1–α_6. В большинстве базальных мембран разных органов преобладают α_1- и α_2-цепи, тогда как в базальной мембране клубочков — цепи α_3, α_4 и α_5. Каждая цепь коллагена IV типа состоит из центрального коллагенового домена, N-терминального коллагенового участка (7S-домен) и неколлагенового С-терминального домена (NC1-домен). Три α-цепи коллагена IV типа образуют мономерную структуру, которая связывается со своими NC1-доменами дисульфидными связями.
  - При синдроме Гудпасчера АТ к базальной мембране капилляров клубочков направлены против NC1-домена α_3-цепи коллагена IV типа (NC1 3IV-АТ). Этот Аг кроме базальных мембран почек и лёгких обнаружен в других базальных мембранах: капилляров сетчатки, улитки, хориоидального сплетения головного мозга.
- Связывание АТ к базальной мембране капилляров клубочков со своими мишенями в гломерулярных и альвеолярных мембранах сопровождается активацией комплемента и вызывает выраженное тканевое повреждение.
- В последнее время в патогенезе нефрита, ассоциированного с АТ к базальной мембране капилляров клубочков, существенную роль отводят также активации клеточных механизмов иммунитета.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Поражение почек при синдроме Гудпасчера морфологически представлено картиной фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита.

- Уже на ранней стадии болезни в клубочках выявляют сегментарный некроз сосудистых петель, массивную инфильтрацию лейкоцитами, разрывы базальной мембраны клубочков.
- Вслед за этим происходит интенсивное образование полулуний, состоящих из эпителиальных клеток капсулы и макрофагов. Важной отличительной особенностью нефрита, ассоциированного с АТ к базальной мембране капилляров клубочков, при синдроме Гудпасчера является то, что все полулуния одновременно находятся в одной стадии эволюции (эпителиальной) в отличие от других вариантов БПГН, при которых эпителиальные полулуния в биоптатах сочетаются с фиброзными.
- По мере прогрессирования болезни в патологический процесс могут вовлекаться все клубочки (диффузный ГН) с тотальным некрозом капиллярных петель, что быстро приводит к распространённому нефросклерозу и ТПН.

Интерстициальные изменения обычно сочетаются с гломерулярными и представлены воспалительной инфильтрацией интерстиция, которая может развиться в результате повреждающего действия АТ к базальной мембране канальцев. В последующем происходит развитие интерстициального фиброза. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляют линейный тип свечения IgG на базальной мембране клубочков в сочетании с линейным свечением С3-компонента комплемента у 60–70% больных. Нефрит, ассоциированный с АТ к базальной мембране капилляров клубочков, при синдроме Гудпасчера относят к I типу БПГН по классификации R. Glassock (1997).

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Гудпасчера может начинаться с появления неспецифических симптомов (общая слабость, недомогание, лихорадка, артралгия, потеря массы тела), менее выраженных по сравнению с аналогичными симптомами при системных васкулитах. Уже в дебюте болезни возможны признаки анемии даже при отсутствии кровохарканья. Однако к основным клиническим проявлениям синдрома Гудпасчера относят прогрессирующую почечную недостаточность вследствие БПГН и лёгочные кровотечения.

Поражение лёгких

Кровохарканье — первый симптом болезни почти у 70% пациентов, который, как правило, появляется на несколько месяцев раньше признаков поражения почек. В настоящее время отмечают некоторое снижение частоты лёгочных кровотечений, что, как полагают, служит следствием сокращения распространённости курения. Одновременно с кровохарканьем больных беспокоят одышка, кашель. Выраженность кровохарканья при синдроме Гудпасчера не коррелирует с интенсивностью лёгочного кровотечения, которое может развиться внезапно и привести к смерти больного в течение нескольких часов. В случае лёгочного кровотечения отмечают быстрое раз-

витие дыхательной недостаточности с нарастающими одышкой и цианозом. При аускультации лёгких выслушивают крепитацию в базальных отделах, иногда бронхиальное дыхание. Как персистирующее кровохарканье, так и лёгочное кровотечение приводит к развитию постгеморрагической железодефицитной анемии. Быстрое уменьшение содержания гемоглобина в крови даже при незначительном кровохарканье позволяет диагностировать лёгочное кровотечение. При рентгенологическом исследовании выявляют очаговые или диффузные инфильтраты в базальных и центральных отделах обоих лёгких, расположенные, как правило, симметрично. Обычно инфильтраты исчезают в течение 48 ч, однако часто поражение лёгких осложняется развитием отёка легких или вторичной инфекции, что находит отражение в рентгенологической картине. После купирования острого эпизода интерстициальный фиброз лёгких обычно не развивается.

Поражение почек

Поражение почек при синдроме Гудпасчера может быть изолированным, однако чаще оно сочетается с лёгочным кровотечением. В последнем случае симптомы гломерулонефрита появляются через несколько недель после лёгочного дебюта болезни. ГН проявляется либо микрогематурией с умеренной протеинурией, не превышающей 2–3 г/сут, либо остронефритическим синдромом. НС и АГ при синдроме Гудпасчера развиваются редко. В большинстве случаев заболевание сразу приобретает быстро прогрессирующее течение с развитием олигурической почечной недостаточности в течение ближайших недель после появления первых симптомов гломерулонефрита. Олигурия при синдроме Гудпасчера служит неблагоприятным прогностическим признаком. Прогрессирование почечной недостаточности у таких пациентов обусловлено также лёгочным кровотечением с гипоксией, анемией, гипергидратацией и присоединением вторичной инфекции.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее характерные лабораторные симптомы синдрома Гудпасчера — железодефицитная анемия и наличие сидерофагов в мокроте. При лабораторном исследовании обнаруживают также лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Диагностическим признаком болезни является обнаружение АТ к базальной мембране капилляров клубочков в крови с помощью иммуноферментного анализа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром Гудпасчера должен быть заподозрен в первую очередь клинически: сочетание поражения лёгких и почек у молодого человека без признаков системного заболевания делает этот диагноз весьма вероятным. Сложности с установлением диагноза могут возникнуть при поражении почек, опережающем поражение лёгких. Однако даже при отсутствии симптомов лёгочного кровотечения наличие БПГН без каких-либо признаков системного заболевания, скорее всего, указывает на синдром Гудпасчера. Подтверждением этого диагноза служат АТ к базальной мембране капилляров клубочков в крови и линейное свечение IgG, чаще в сочетании с С3-компонентом комплемента на базальной мембране клубочков в биоптате почки.

Дифференцировать синдром Гудпасчера необходимо прежде всего от системных васкулитов, в клинической картине которых центральное место занимает лёгочно-почечный синдром (табл. 12-4). Выраженность лёгочных кровотечений при наличии БПГН особенно сближает клиническую картину синдрома Гудпасчера и микроскопического полиангиита. Трудности дифференциальной диагностики в этих ситуациях усугубляются тем, что почти у 10% пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами, у большинства из которых определяют p-ANCA (АТ против миелопероксидазы), обнаруживают также циркулирующие АТ к базальной мембране капилляров клубочков в сыворотке крови. У таких больных течение заболевания больше напоминает васкулит, чем болезнь, связанную с наличием АТ к базальной мембране капилляров клубочков, с лучшим ответом на лечение.

Помимо системных болезней, дифференциальную диагностику при синдроме Гудпасчера следует проводить с другими заболеваниями, в том числе и онкологическими, перечисленными в табл. 12-4 (см. с. 283).

Лечение

Для лечения синдрома Гудпасчера применяют глюкокортикоиды и цитостатические ЛС в комбинации с сеансами плазмафереза.

- При концентрации креатинина в крови менее 600 мкмоль/л назначают преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки и циклофосфамид в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сутки. По достижении стабильного клинического эффекта дозу преднизолона постепенно снижают в течение последующих 12 нед, а циклофосфамид полностью отменяют через 10 нед лечения. Терапию иммуносупрессивными ЛС сочетают с интенсивным плазмаферезом, который проводят ежедневно. В случае риска развития лёгочного кровотечения часть удалённой плазмы замещают свежезамороженной плазмой. Стабильный эффект развивается после проведения 10–14 сеансов плазмафереза. Такой режим терапии позволяет добиться улучшения функции почек почти у 80% больных, причём снижение азотемии начинается уже через несколько суток после начала плазмафереза.
- При содержании креатинина в крови более 600 мкмоль/л агрессивная терапия малоэффективна и улучшение функции почек возможно лишь у небольшого числа больных с недавней историей заболевания, бурным прогрессированием (в течение 1–2 нед) и наличием в биоптате почки потенциально обратимых изменений. В этих ситуациях основную терапию проводят в сочетании с сеансами гемодиализа.

В случае развития обострений синдрома Гудпасчера применяют тот же терапевтический режим, что и в дебюте болезни.

Данные о трансплантации почки у пациентов с синдромом Гудпасчера немногочисленны. Принимая во внимание тот факт, что после трансплантации возможно усиление продукции АТ к базальной мембране капилляров клубочков, рекомендуется при синдроме Гудпасчера выполнять её не ранее чем через 6 мес после исчезновения АТ из циркуляции. Всем пациентам с пересаженной почкой следует проводить тщательное мониторирование, включающее кроме контроля гематурии и концентрации креатинина определение титра АТ к базальной мембране капилляров клубочков в динамике. Рецидив нефрита, ассоциированного с АТ к ба-

зальной мембране капилляров клубочков, в трансплантате наблюдают в 1–12% случаев.

Течение и прогноз

При несвоевременной диагностике заболевания, влекущей за собой отсрочку начала лечения, прогноз у пациентов с синдромом Гудпасчера неблагоприятный. В этих случаях больные умирают от фульминантного лёгочного кровотечения или быстро наступившей уремии.

Раннее начало терапии, направленной на удаление АТ к базальной мембране капилляров клубочков из крови и подавление их продукции (при применении плазмафереза в комбинации с назначением глюкокортикоидов и цитостатиков), может привести к купированию острого эпизода болезни. Однако концентрация креатинина в крови, превышающая 600 мкмоль/л в момент установления диагноза, служит неблагоприятным в отношении почечного прогноза фактором даже при отсутствии лёгочного кровотечения. У таких больных, как правило, развивается необратимая ХПН, несмотря на активную иммуносупрессивную терапию.

При синдроме Гудпасчера возможны ранние рецидивы почечно-лёгочного синдрома, развивающиеся в тех случаях, когда основные клинические признаки болезни уже были подавлены с помощью глюкокортикоидов и иммуносупрессирующих ЛС, а титр АТ к базальной мембране капилляров клубочков в крови ещё не стал нормальным. У таких пациентов прекращение сеансов плазмафереза или, чаще, присоединение интеркуррентной инфекции может спровоцировать новый рост титров АТ к базальной мембране капилляров клубочков и развитие клинической симптоматики. Обострения синдрома Гудпасчера после адекватного лечения первого эпизода описаны, однако развиваются крайне редко и возникают через многие годы от начала болезни спонтанно или после перенесённой инфекции. Поскольку в этих случаях установление диагноза трудностей не вызывает, лечение начинают раньше и исход лучше, чем при первом эпизоде болезни.

Несмотря на применение в настоящее время агрессивной иммунодепрессивной терапии, смертность в остром периоде болезни варьирует от 10 до 40%.

12.4. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) — полисиндромное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется прогрессирующим фиброзом и распространённой сосудистой патологией по типу облитерирующей микроангиопатии, лежащими в основе генерализованного синдрома Рейно, поражения кожи и внутренних органов (лёгких, сердца, ЖКТ, почек).

Заболеваемость ССД составляет в среднем 1 случай на 100 000 населения. В последнее время отмечают увеличение частоты случаев системной склеродермии, что связано как с истинным ростом заболеваемости, так и с улучшением диагностики. Склеродермия редко развивается в детстве, с возрастом её частота увеличивается. Наиболее часто заболевание выявляют в возрасте 30–50 лет. Женщины болеют в среднем в 4 раза чаще мужчин, а в детородном возрасте — в 15 раз.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ССД изучена недостаточно. В настоящее время в развитии болезни существенное значение придают факторам внешней среды. Неблагоприятные экзо- и эндогенные воздействия (инфекции, охлаждение, лекарства, промышленные и бытовые химические агенты, вибрация, стрессы, эндокринные нарушения), по-видимому, играют триггерную роль в возникновении болезни у лиц с генетической предрасположенностью. Последняя была подтверждена выявлением определенных антигенов гистосовместимости: HLA A9, B8, B35, DR1, DR3, C4A и других — у больных склеродермией.

Патогенез ССД включает в себя три основных звена: нарушение иммунитета, микроциркуляции и фиброобразования. Избыточное накопление богатого коллагеном экстрацеллюлярного матрикса в коже и внутренних органах при ССД — заключительный этап сложного патогенетического процесса, объединяющего иммунные, сосудистые и фиброобразовательные механизмы. Взаимодействие этих механизмов между собой обеспечивается цитокинами, факторами роста и другими медиаторами, которые продуцируются лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. В последние годы была установлена роль иммунных нарушений в развитии сосудистого повреждения и фиброза при ССД.

- **Нарушение иммунитета**. У больных с разными клиническими формами ССД с большой частотой выявляют различные аутоантитела, включая специфические — антицентромерные, антитопоизомеразные (ранее известные как анти-Scl-70), анти-РНК-полимеразные, а также ANCA, антиэндотелиальные и др. Обнаруженные корреляции между специфичными для ССД аутоантителами, клиническими проявлениями и генетическими маркёрами болезни позволяют предполагать, что носительство определённых HLA-антигенов связано с синтезом различных антител и формированием разных субтипов заболевания. Так, было установлено, что анти-РНК-полимеразные аутоантитела при диффузной кожной форме ССД могут быть ассоциированы с высокой частотой поражения почек и неблагоприятным прогнозом, а ANCA чаще выявляют у больных с ХПН.
- **Нарушение микроциркуляции**. Важную роль в патогенезе ССД играют микроциркуляторные нарушения. В их основе лежит повреждение эндотелия мелких артерий, приводящее к вазоспазму, активации тромбоцитов, развитию внутрисосудистой коагуляции крови, пролиферации миоинтимальных клеток. Конечным результатом этих процессов являются сужение сосудов и тканевая ишемия. Причиной активации эндотелиальных клеток может быть как иммуноопосредованное повреждение (цитокины, антитела), так и воздействие неиммунных факторов (циркулирующие протеазы, окисленные липопротеины и др.).
- **Нарушение фиброобразования**. Сосудистые нарушения предшествуют фиброзу. В ответ на повреждение эндотелиальные клетки высвобождают медиаторы, которые, возможно, активируют периваскулярные фибробласты. Фибробласты больных ССД синтезируют избыточные количества фибронектина, протеогликанов и особенно коллагена I и

III типов, приводя к развитию фиброза. Тромбоциты, активированные в участках повреждения эндотелия, высвобождают факторы роста, усиливающие процесс фиброза.

Таким образом, избыточное фиброобразование при ССД является не первичным нарушением, а скорее результатом комплексного воздействия цитокинов и других медиаторов на эндотелиальные и миоинтимальные клетки артерий и фибробласты. Усилению фиброза способствует ишемия ткани, развившаяся вследствие эндотелиального повреждения, внутрисосудистой коагуляции и вазоспазма. Структурные изменения микроциркуляторного русла при ССД лежат в основе органных проявлений: поражения кожи, сердца, лёгких, ЖКТ, почек, определяя в большинстве случаев прогноз заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ СКЛЕРОДЕРМИИ

Клиническая картина ССД отличается значительным полиморфизмом и включает следующие проявления:

- поражение кожи, проявляющееся плотным отёком, индурацией, атрофией, очагами де- и гиперпигментации;
- поражение сосудов с развитием генерализованного синдрома Рейно более чем у 90% больных, сосудисто-трофических нарушений (дигитальные язвы, некрозы), телеангиэктазий;
- поражение опорно-двигательного аппарата в виде полиартралгий, артритов, миозита, атрофии мышц, остеолиза, кальциноза мягких тканей, чаще периартикулярного;
- поражение органов дыхания с развитием у большинства больных фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза. при длительном хроническом течении заболевания развивается лёгочная гипертензия;
- поражение ЖКТ с преимущественным вовлечением пищевода (дисфагия, расширение, сужение в нижней трети, рефлюкс-эзофагит, стриктуры и язвы пищевода), реже — кишечника (дуоденит, синдром нарушенного всасывания, запор, в ряде случаев — кишечная непроходимость);
- Поражение сердца, наиболее часто представленное развитием интерстициального миокардита, кардиосклероза, ишемии миокарда, что клинически проявляется нарушением ритма и проводимости, нарастающей сердечной недостаточностью. Реже отмечают поражение эндокарда с формированием клапанных пороков, преимущественно митрального, перикардит;
- Поражение нервной и эндокринной систем в виде полинейропатии, гипофункции щитовидной железы, нарушения функции половых желёз.

Общие симптомы при ССД могут быть представлены лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, которые отмечаются при высокой активности болезни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько субтипов (клинических форм) ССД. В зависимости от распространённости и выраженности кожных изменений выделяют две основные формы — диффузную и лимитированную. При **лимитиро-**

ванной, отмечаемой более чем у 60% больных, процесс ограничен кожей кистей, шеи и лица, органные нарушения присоединяются поздно — через 10–30 лет от начала болезни. **Диффузная** ССД характеризуется генерализованным поражением кожи туловища и конечностей с ранним — в течение 5 лет — развитием висцеральных поражений. Лимитированная форма имеет более доброкачественное течение и благоприятный прогноз по сравнению с диффузной. По характеру течения выделяют острую, подострую и хроническую ССД.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Первое описание поражения почек при ССД было сделано в 1863 г. H. Auspitz, который сообщил о развитии ОПН у больного склеродермией, посчитав это случайностью. Восемьдесят лет спустя J.H. Talbot и соавторы впервые описали гиперплазию интимы и фибриноидный некроз междольковых артерий при ССД. Однако только в начале 50-х годов XX века, после описания H.C. Moore и H.L. Shechan морфологических изменений в почках трёх больных ССД, умерших от уремии, была признана возможность развития тяжёлой нефропатии при склеродермии.

Точную частоту нефропатии при ССД определить трудно, поскольку умеренно выраженное поражение почек в большинстве случаев не проявляется клинически. Частота почечного поражения зависит от использованных для его выявления методов: клинические симптомы нефропатии отмечаются у 19–45% больных ССД. Применение функциональных методов исследования позволяет обнаружить снижение почечного кровотока или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 50–65% пациентов, а морфологические признаки сосудистого почечного поражения выявляются у 60–80% больных.

Поражение почек, наряду с другими висцеритами, может развиться у больных с лимитированной формой ССД, однако преимущественно возникает при диффузной кожной форме болезни. При этом тяжёлую форму нефропатии в виде нарастающей артериальной гипертензии и ОПН («истинная склеродермическая почка») отмечают не более чем у 10–15% больных.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В основе патологии почек при ССД лежит поражение почечных артерий среднего и малого калибра. Морфологические изменения варьируют в зависимости от остроты и тяжести сосудистого поражения.

При острой склеродермической нефропатии макроскопически отмечают нормальные размеры и гладкую поверхность почек. При развитии ОПН на фоне хронического поражения поверхность почек может быть зернистой, с геморрагическим крапом и множественными инфарктами. Микроскопически выявляют два типа острого поражения сосудов:

- отёк, мукоидное набухание и пролиферация клеток интимы преимущественно междольковых и в меньшей степени дуговых артерий;
- фибриноидный некроз артериол, в том числе приносящих и выносящих, а также гломерулярных капилляров, неотличимый от изменений, возникающих при злокачественной артериальной гипертензии.

В результате обоих типов повреждения значительно сужается просвет поражённого сосуда, чему способствуют также агрегация и фрагментация

эритроцитов, отражающие процессы тромботической микроангиопатии. Резкое сужение сосудов приводит к ишемии перфузируемой ткани. Хронические сосудистые изменения представлены фиброэластозом интимы артерий, фиброзным утолщением адвентиции и артериолосклерозом.

При развитии тяжёлой острой склеродермической нефропатии изменения развиваются не только в сосудах, но и в клубочках. Отмечаются фибриновые тромбы в воротах клубочка или в просвете капилляров, носящие очаговый или диффузный характер, явления мезангиолизиса, гиперплазия клеток ЮГА.

Хронические изменения клубочков представлены гломерулосклерозом, аналогичным тому, который наблюдается при заболеваниях, протекающих с внутрисосудистой коагуляцией крови и ишемией гломерул — гемолитико-уремическом синдроме и злокачественной артериальной гипертензии.

Наряду с сосудистыми и гломерулярными изменениями при ССД отмечают также тубулоинтерстициальные. В тяжёлых случаях острой склеродермической нефропатии это кортикальные инфаркты с некрозом паренхимы, в более лёгких — инфаркты небольших групп канальцев. Хроническое тубулоинтерстициальное поражение представлено атрофией канальцев, фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ССД

Склеродермическая нефропатия представляет собой сосудистую патологию почек, обусловленную окклюзирующим поражением внутрипочечных сосудов, приводящим к ишемии органа и проявляющимся артериальной гипертензией и нарушением функции почек разной степени выраженности. Выделяют две формы поражения почек при ССД — острую и хроническую.

- Острая склеродермическая нефропатия (син. — истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) — острая почечная недостаточность, развившаяся у больных ССД при отсутствии других причин нефропатии и протекающая в большинстве случаев с тяжёлой, иногда злокачественной артериальной гипертензией.
- Хроническая склеродермическая нефропатия — малосимптомная патология, в основе которой лежит снижение почечного кровотока с последующим уменьшением СКФ. В ранних стадиях болезни это устанавливается по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга) или изотопными методами. Как правило, снижение СКФ сочетается с минимальной или умеренной протеинурией, часто отмечаются артериальная гипертензия и начальные признаки ХПН.

В патогенезе обеих форм склеродермической нефропатии основную роль играют сосудистые нарушения, как структурные, так и функциональные. Острые патоморфологические изменения (мукоидное набухание интимы артерий, фибриноидный некроз артериол, интракапиллярный гломерулярный тромбоз, инфаркты почек), носящие выраженный диффузный характер, постоянно отмечаются у пациентов с истинной склеродермической почкой, в том числе и в отсутствие тяжёлой артериальной гипертензии. Очаговые острые изменения могут в ряде случаев выявляться у больных с умеренной почечной недостаточностью, артериальной гипертензией или протеинурией. Хронические изменения в виде склероза интимы артерий, артериолосклероза, гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстици-

ального фиброза характерны для больных с медленно прогрессирующей склеродермической нефропатией, клинически проявляющейся стабильной почечной недостаточностью, умеренной протеинурией с артериальной гипертензией или без неё. Аналогичные изменения могут наблюдаться у больных, перенёсших острую склеродермическую нефропатию, после чего функция почек полностью не восстановилась.

Кроме структурных изменений, приводящих к сужению просвета сосудов, вклад в развитие ишемии почек вносит также спазм мелких почечных артерий, усиливающий нарушения внутрипочечного кровотока. У больных склеродермической нефропатией функциональную вазоконстрикцию внутриорганных сосудов рассматривают как локальный почечный эквивалент генерализованного синдрома Рейно. Механизм этого феномена не до конца изучен, однако развитие почечного синдрома Рейно при воздействии холода, доказанное в ряде исследований, свидетельствует о важной роли симпатической нервной системы.

Большое значение в генезе почечной патологии при ССД придают активации РААС. Повышенный уровень ренина плазмы отмечен у больных с истинной склеродермической почкой уже в дебюте процесса, а также при умеренной артериальной гипертензии в случае хронической склеродермической нефропатии. Данный факт в сочетании с чётким положительным эффектом ингибиторов АПФ при ССД подтверждает гипотезу об участии РААС в нарушении почечного кровотока. Механизм этого воздействия можно представить следующим образом. Функциональная вазоконстрикция почечных сосудов наслаивается на их структурные изменения, приводя к нарушению перфузии почек. Развившаяся в результате этого ишемия ЮГА сопровождается повышением секреции ренина, образованием избыточного количества ангиотензина II, который, в свою очередь, вызывает общую и локально почечную вазоконстрикцию, усугубляя уже имеющиеся нарушения. Таким образом, активация РААС при склеродермической нефропатии — вторичный феномен, который, однако, вносит важный вклад в формирование порочного круга вазоконстрикции и сосудистого повреждения, лежащих в основе почечной патологии.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Поражение почек при ССД наиболее часто развивается у больных с диффузной кожной формой болезни, при остром прогрессирующем её течении, в сроки от 2 до 5 лет от начала, хотя возможно развитие нефропатии и при хроническом медленно прогрессирующем течении склеродермии. Основные клинические признаки склеродермической нефропатии — протеинурия, артериальная гипертензия и нарушение функции почек.

- **Протеинурия** характерна для большинства пациентов ССД с поражением почек. Как правило, она не превышает 1 г/сут, не сопровождается изменениями мочевого осадка и у 50% больных сочетается с артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек. Нефротический синдром развивается крайне редко.
- **Артериальная гипертензия** отмечается у 25–50% больных со склеродермической нефропатией. Для большинства пациентов характерна умеренная артериальная гипертензия, которая может персистировать годами, не приводя к нарушению функции почек. Эта форма артериальной

гипертензии отмечается при медленно прогрессирующей форме ССД и характеризуется поздним развитием. У 30% гипертензивных больных развивается злокачественная артериальная гипертензия, для которой характерно внезапное и резкое повышение АД более 160/100 мм рт.ст., сочетающееся с прогрессирующим ухудшением функции почек вплоть до развития олигурической ОПН, с ретинопатией, поражением ЦНС и сердечной недостаточностью. Эта форма артериальной гипертензии имеет неблагоприятное прогностическое значение.

- **Хроническая почечная недостаточность** у больных ССД, как и артериальная гипертензия, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев склеродермической нефропатии ХПН сочетается с артериальной гипертензией, однако возможно её развитие и при нормальных цифрах АД. В этом случае отмечено частое сочетание нарушения функции почек с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, которыми ХПН может манифестировать.

Истинная склеродермическая почка

Истинная склеродермическая почка — наиболее тяжёлое проявление склеродермической нефропатии. Она развивается у 10–15% больных ССД, как правило, в первые 5 лет от начала болезни, чаще — в холодное время года. Основной фактор риска её развития — диффузная кожная форма склеродермии при прогрессирующем течении (быстрое прогрессирование кожного поражения в течение нескольких месяцев). Дополнительные факторы риска — пожилой и старческий возраст, мужской пол, принадлежность к негроидной расе. Они же являются неблагоприятными в отношении прогноза острой склеродермической нефропатии.

Диагноз истинной склеродермической почки обычно не вызывает затруднений, поскольку эта форма нефропатии развивается у пациентов с установленной ССД. Однако в 5% случаев развитие острой склеродермической нефропатии отмечают в дебюте болезни, одновременно с кожными проявлениями и синдромом Рейно, или, что особенно трудно для диагностики, опережая их («склеродермия без склеродермии»). У небольшого числа больных истинная склеродермическая почка развивается после многих лет благоприятного течения хронического почечного процесса. Факторы, ассоциированные и неассоциированные с высоким риском развития острой склеродермической нефропатии, суммированы в табл. 12.6.

Таблица 12.6. Факторы риска истинной склеродермической почки

Факторы риска	Факторами риска не являются
Диффузная кожная форма ССД	Существующая артериальная гипертензия
Быстрое прогрессирование кожного процесса	Изменения в анализе мочи
Продолжительность болезни ≤ 4 лет	Существующее повышение креатинина крови
Развитие анемии *de novo*	Существующее повышение ренина плазмы
Развитие поражения сердца *de novo*: выпота в полости перикарда сердечной недостаточности	
Высокие дозы глюкокортикоидов	

Острая склеродермическая нефропатия — ургентная нефрологическая патология, для диагностики которой используют следующие критерии: внезапное развитие тяжёлой или нарастание тяжести существующей артериальной гипертензии (АД > 160/90 мм рт.ст.); гипертоническая ретинопатия III–IV степени (на глазном дне геморрагии, плазморрагии, отёк диска зрительного нерва); быстрое ухудшение функции почек; увеличенная по крайней мере вдвое по сравнению с нормой активность ренина плазмы. Другими типичными признаками являются гипертоническая энцефалопатия (характерны судороги), сердечная недостаточность (часто с развитием отёка лёгких), микроангиопатическая гемолитическая анемия. В некоторых случаях истинной склеродермической почки олигурическая ОПН развивается при отсутствии артериальной гипертензии или при умеренном повышении АД. Протеинурия, отмечаемая почти у всех больных, обычно предшествует артериальной гипертензии и нарастает в ходе развития истинной склеродермической почки, хотя нефротический синдром не формируется. В осадке мочи определяются эритроциты и эритроцитарные цилиндры.

До настоящего времени истинная склеродермическая почка остаётся наиболее частой причиной смерти больных ССД, несмотря на то, что внедрение в практику ингибиторов АПФ кардинально изменило её прогноз (до начала применения ингибиторов АПФ больные умирали в течение 3–6 мес). Чтобы не пропустить момент начала острой склеродермической нефропатии, с учётом особенностей её развития, всех больных с диффузной ССД, особенно в первые 5 лет болезни, следует тщательно наблюдать. Необходим ежемесячный контроль АД, один раз в 3 мес — определение суточной протеинурии и контроль функции почек (проба Реберга). Протеинурия, превышающая 0,5 г/сут, снижение СКФ до 60 мл/мин, стойкая артериальная гипертензия требуют незамедлительного начала терапии (рис. 12-9).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При лабораторном исследовании у пациентов с ССД могут выявить анемию, умеренное увеличение СОЭ, лейкоцитоз или лейкопению, гиперпротеинемию с гипергаммаглобулинемией, повышенный уровень С-реактивного белка и фибриногена. При иммунологическом исследовании обнаруживают антинуклеарный фактор (у 80% больных), ревматоидный фактор (преимущественно у больных с синдромом Шёгрена) и специфические антинуклеарные «склеродермические» антитела. К ним относятся:

- антитопоизомеразные (прежнее название — анти-Scl-70), выявляемые преимущественно при диффузной кожной форме ССД;
- антицентромерные — у 70–80% больных с лимитированной формой ССД;
- анти-РНК-полимеразные — ассоциированые с высокой частотой поражения почек.

Для склеродермической нефропатии характерно повышение уровня ренина плазмы, который в ряде случаев выявляют даже у пациентов с мягкой артериальной гипертензией или нормальным АД. У 30% больных с истинной склеродермической нефропатией развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, диагностировать которую можно на основании

внезапного резкого снижения уровня гемоглобина и гематокрита, ретикулоцитоза, повышения концентрации билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и обнаружения шизоцитов в мазке периферической крови.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для диагностики микроциркуляторного сосудистого поражения при ССД используют метод широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа, который позволяет выявить расширение и извитость капиллярных петель, редукцию капиллярной сети (уменьшение числа капилляров, «аваскулярные поля»).

Оценить состояние почечного кровотока позволяет современный неинвазивный метод ультразвуковой доплерографии внутрипочечных артерий, с помощью которого удаётся выявить нарушения ещё до развития клинических проявлений склеродермической нефропатии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В постановке диагноза ССД решающее значение имеет клиническая симптоматика болезни. Американской ревматологической ассоциацией были предложены простые диагностические критерии ССД, включающие в себя:

- а) «большие» критерии:
  - проксимальную склеродермию — склеродермическое поражение кожи проксимальнее пястно-фаланговых суставов, распространяющееся на грудную клетку, шею и лицо;
- б) «малые критерии»:
  - склеродактилию;
  - дигитальные язвы или рубцы на ладонной поверхности ногтевых фаланг пальцев рук;
  - двусторонний базальный фиброз лёгких.

Диагноз ССД устанавливается на основании сочетания большого и по крайней мере двух малых критериев. Появление признаков поражения почек у больных с установленным диагнозом ССД свидетельствует о развитии склеродермической нефропатии. Диагноз истинной склеродермической почки не вызывает сомнений при развитии ОПН, сочетающейся с тяжёлой или злокачественной артериальной гипертензией, у пациентов с ССД. Однако та же клиническая картина, развившаяся в дебюте болезни, ещё до верификации диагноза ССД, представляет значительные диагностические трудности. В этой ситуации уточнению диагноза может помочь характерная триада ранних признаков ССД: синдром Рейно, суставной синдром (чаще — полиартралгии) и плотный отёк кожи. Кроме того, важное значение имеет обнаружение специфических антител — антицентромерных, антитопоизомеразных, анти-РНК-полимеразных. Две последние группы антител наиболее часто определяются при диффузной кожной форме ССД и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

Другим важным диагностическим методом в этом случае является **биопсия почки**. Она позволит дифференцировать истинную склеродермическую почку от других заболеваний, протекающих с ОПН, — острого интерстициального нефрита, гемолитико-уремического синдрома.Хроническую

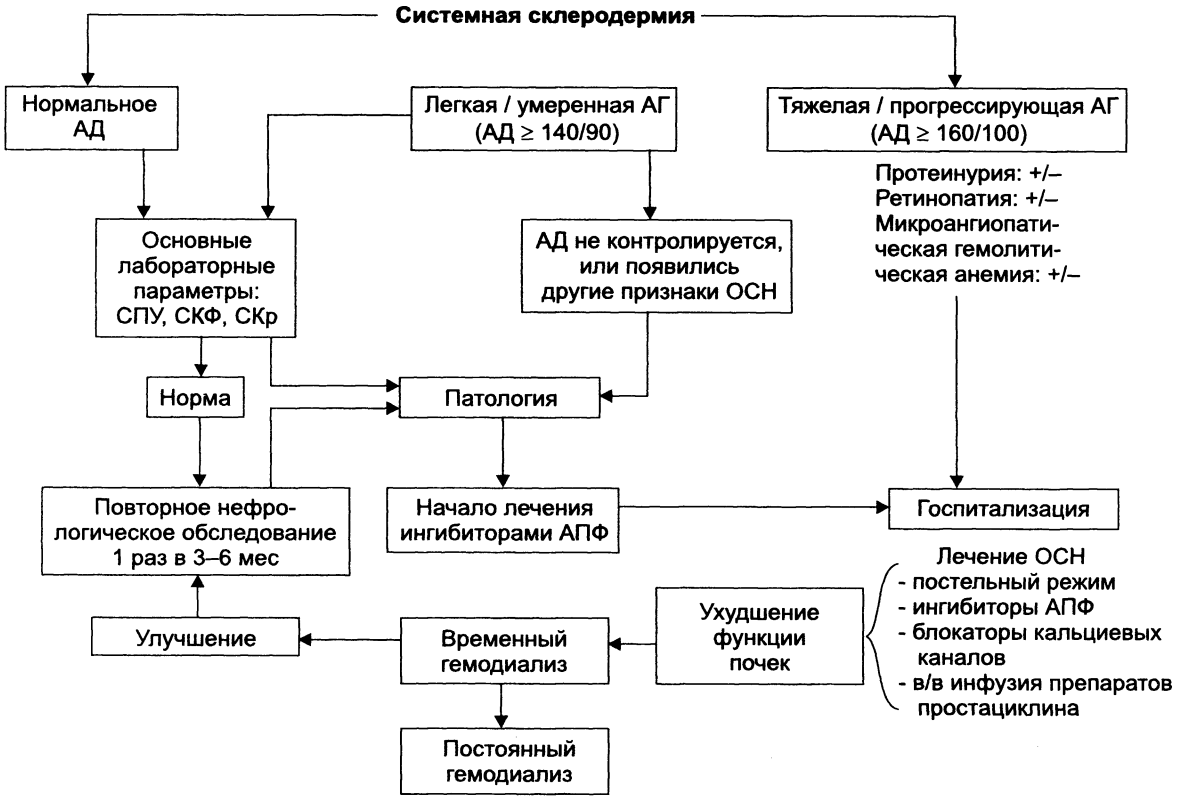


Рис. 12-9. Подходы к диагностике и лечению острой склеродермической нефропатии. СПУ — суточная протеинурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКр — сывороточная концентрация креатинина; ОСН — острая склеродермическая нефропатия.

склеродермическую нефропатию следует дифференцировать с лекарственной патологией почек, развитие которой возможно при лечении ССД пеницилламином. Терапия пеницилламином может привести к возникновению нефротического синдрома, в ряде случаев с признаками нарушения функции почек. Морфологически при этом выявляют картину мембранозной нефропатии. Отмена препарата с последующим повышением дозы преднизолона приводит к ликвидации нефротического синдрома, исчезновению протеинурии и нормализации функции почек.

Лечение

Для лечения ССД в настоящее время используют три основные группы препаратов: антифиброзные; противовоспалительные и иммунодепрессанты; сосудистые средства.

- **Пеницилламин** составляет основу базисной антифиброзной терапии. Основные показания к применению: диффузная склеродермия, острая быстропрогрессирующая склеродермия, наиболее часто осложняющаяся развитием истинной склеродермической почки. Использование пеницилламина в этих ситуациях способно оказать профилактическое действие в отношении развития склеродермической нефропатии. Пеницилламин тормозит созревание коллагена и при длительном применении способствует уменьшению индуративных изменений кожи.
  Препарат следует применять длительно — в течение 2–5 лет. При острой склеродермии лечение проводят в возрастающих дозах, постепенно увеличивая их до 750–1000 мг/сут, на срок не менее 3 мес с дальнейшим снижением до поддерживающей 250–300 мг/сут. Лечение пеницилламином в адекватных дозах ограничивается частотой его побочных действий, наиболее серьёзные из которых — нефротический синдром, лейко- и тромбоцитопения, миастения, кишечная диспепсия.
- **Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты** назначают преимущественно при остром и подостром течении ССД, когда преобладают признаки иммунного воспаления и отмечается быстрое прогрессирование фиброза. Доза преднизолона при ССД в большинстве случаев не должна превышать 20–30 мг/сут, поскольку считают, что более высокие дозы преднизолона способны привести к развитию острой склеродермической нефропатии. Лечение преднизолоном следует сочетать с пеницилламином. При хроническом течении ССД глюкокортикоиды неэффективны. Иммунодепрессивные препараты (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн) применяют для лечения ССД с висцеритами, полимиозитом, циркулирующими ANCA. Циклоспорин, эффективность которого была показана для лечения диффузной кожной формы ССД, следует применять при тщательном контроле функции почек, поскольку его использование увеличивает риск развития истинной склеродермической почки.
- Для воздействия на систему микроциркуляции при ССД применяют целый ряд сосудистых препаратов с различными механизмами действия. Среди **вазодилататоров** препаратами выбора являются антагонисты кальция, эффективные не только в отношении синдрома Рейно, но и при признаках поражения почек и лёгких. Наиболее часто применяется нифедипин, предпочтительны ретардные формы.

Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами: дипиридамолом, пентоксифиллином, тиклопидином, которые воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза. В случаях усиленного внутрисосудистого свёртывания крови показано назначение антикоагулянтов (гепарин).

При генерализованом синдроме Рейно, признаках висцеральной сосудистой патологии показано применение препаратов простагландина Е1 (вазопростан, илопрост). В год следует проводить 2 курса терапии внутривенными инфузиями препаратов, по 15–20 на курс. Простагландин Е1 улучшает не только периферическую микроциркуляцию, уменьшая проявления синдрома Рейно и устраняя язвенно-некротические повреждения, но и способствует улучшению органной микроциркуляции, что делает его перспективным для лечения склеродермической нефропатии.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

При малосимптомном поражении почек, отмечаемом у большинства больных ССД, в случае нормального АД специального лечения можно не проводить. Развитие умеренной артериальной гипертензии служит показанием к началу антигипертензивной терапии. Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, подавляющие повышенную при склеродермической нефропатии активность ренина плазмы. Возможно назначение любых препаратов этой группы в дозах, обеспечивающих нормализацию АД. В случае развития побочных явлений (кашель, цитопения) при использовании ингибиторов АПФ следует назначать β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, преимущественно в ретардных формах, α-адреноблокаторы, диуретики в различных комбинациях.

Поскольку развитие острой склеродермической нефропатии предсказать невозможно, всем больным с диффузной формой ССД показано тщательное динамическое наблюдение с регулярным исследованием функции почек. Им следует избегать ситуаций, при которых возможно ухудшение перфузии почек (гипогидратация, массивная диуретическая терапия, приводящая к гиповолемии, артериальная гипотензия вследствие использования некоторых ЛС, переохлаждение) из-за опасности спровоцировать развитие истинной склеродермической почки.

В случае возникновения злокачественной артериальной гипертензии или появления признаков почечной недостаточности **лечение необходимо начинать немедленно**, поскольку естественное течение острой склеродермической нефропатии отличается быстрым прогрессированием, приводящим к развитию олигурической ОПН или к летальному исходу. Подходы к лечению больных с этой патологией представлены на рис. 12.9.

Основа терапии острой склеродермической нефропатии — ингибиторы АПФ, внедрение которых в клиническую практику изменило прогноз истинной склеродермической почки: до применения этих ЛС выживаемость больных в течение первого года составляла 18%, после начала использования — 76%.

Тщательный контроль АД — приоритетное направление лечения острой склеродермической нефропатии, поскольку он позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности и избежать поражения сердца,

ЦНС, глаз. Однако следует избегать слишком быстрого снижения АД, чтобы не спровоцировать дальнейшего ухудшения почечной перфузии с развитием ишемического острого канальцевого некроза. Ингибиторы АПФ целесообразно сочетать с блокаторами кальциевых каналов. Дозы следует подбирать таким образом, чтобы добиться снижения как систолического, так и диастолического АД на 10–15 мм рт.ст. в день, целевой уровень диастолического АД — 90–80 мм. рт.ст.

В последнее время для лечения острой склеродермической нефропатии рекомендуют использовать простагландин Е1 в виде внутривенных инфузий, который помогает устранить микрососудистое повреждение, восстановить перфузию почечной паренхимы, не вызывая при этом артериальной гипотензии.

При необходимости (олигурическая ОПН, неконтролируемая артериальная гипертензия) показано лечение гемодиализом. У больных ССД проведение гемодиализа часто проблематично из-за трудностей формирования сосудистого доступа при склеродермическом процессе (спазм крупных сосудов, индурация кожи, тромбоз артериовенозной фистулы). В ряде случаев возможно спонтанное восстановление функции почек у больных, перенёсших острую склеродермическую нефропатию, через несколько месяцев (до 1 года) лечения гемодиализом, что позволяет на некоторый срок прекратить его процедуры. Для длительной заместительной терапии у больных ССД лучше применять перитонеальный диализ, который, однако, часто осложняется фиброзом брюшины.

Больным ССД возможна трансплантация почки. Противопоказаниями являются прогрессирующее течение болезни с тяжёлым поражением кожи, лёгких, сердца и ЖКТ.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ССД зависит, главным образом, от выраженности сосудистых изменений в органах. Поражение почек, вслед за поражением сердца и лёгких, является неблагоприятным прогностическим фактором. Наиболее серьёзен прогноз при развитии острой склеродермической нефропатии, которая остаётся основной причиной смерти при ССД. Около 60% больных с этой формой склеродермической нефропатии нуждаются во временном проведении гемодиализа (определяемом как диализ, проводимый в сроки менее 3 мес) в момент наибольшей остроты процесса. У большинства пациентов происходит восстановление функции почек, однако примерно у 20% из них сохраняется умеренная почечная недостаточность, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (ранняя смерть или лечение программным гемодиализом). Другими прогностически неблагоприятными факторами являются мужской пол, старший возраст, склеродермическое поражение сердца, неспособность контролировать АД в течение 72 ч от начала острой ситуации, уровень креатинина крови выше 3 мг/дл, предшествующий развитию истинной склеродермической почки. Хроническая склеродермическая нефропатия отличается более благоприятным прогнозом, однако даже при этом варианте поражения почек продолжительность жизни больных меньше, чем у пациентов без нефропатии.

12.5. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ: ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — заболевания со сходной клинической картиной, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА). Термином ТМА определяют клинико-морфологический синдром, проявляющийся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, который развивается вследствие окклюзии тромбами, содержащими агрегированные тромбоциты и фибрин, сосудов микроциркуляторного русла (артериол, капилляров) различных органов, в том числе почек.

ТТП была впервые описана в 1925 г. E. Moschowitz у 16 - летней девушки с лихорадкой, гемолитической анемией, петехиальной сыпью, гемипарезом и поражением почек, обусловленным «гиалиновыми тромбами терминальных артериол и капилляров». В 1955 г. C. Gasser и соавт. опубликовали своё наблюдение тромбоцитопении, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и почечной недостаточности у 5 детей, назвав этот симптомокомплекс ГУС. Термин ТМА был введён W.S. Symmers в 1952 г. для замены термина ТТП. Однако сегодня он используется не как название болезни, а для определения особого типа поражения микрососудов (главным образом, артериол и капилляров), представленного отёком и/или отслойкой эндотелиальных клеток от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нём рыхлого мембраноподобного материала, образованием внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов при отсутствии признаков воспаления сосудистой стенки.

ГУС и ТТП — наиболее часто встречающиеся формы ТМА. В основе их разграничения лежат различия в преимущественной локализации микроангиопатического процесса и возрасте больных. ГУС рассматривается как имеющее инфекционную природу заболевание детей, проявляющееся, главным образом, поражением почек, ТТП — как своеобразная системная форма ТМА, развивающаяся у взрослых и протекающая с преимущественным поражением ЦНС. Однако чёткое дифференцирование этих заболеваний затруднено тем, что развитие ГУС возможно у взрослых пациентов (при этом могут отмечаться неврологические проявления), а у больных ТТП описана тяжёлая острая почечная недостаточность (ОПН). В случаях, когда разграничить ГУС и ТТП трудно, допустимо использование термина ГУС/ТТП.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология ТМА разнообразна. Выделяют **инфекционные** формы ГУС и не связанные с инфекцией, **спорадические**. Большинство случаев инфекционного ГУС (90% у детей и около 50% у взрослых) имеет кишечную продрому — типичный, ассоциированный с диареей или постдиарейный ГУС (Д + ГУС). Наиболее частым возбудителем при этой форме ГУС является *E. coli*, продуцирующая веротоксин (известный ещё и как *shiga*-подобный токсин за его структурное и функциональное сходство с токсином *Shigella*

Таблица 12-7. Характеристика разных клинических форм гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры

Признаки	Постдиарейный гемолитико-уремический синдром	Атипичный гемолитико-уремический синдром	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Продрома	Диарея	Разнообразная	Неспецифическая
Возраст	Дети до 5 лет	Все возрастные группы	Чаще около 35 лет
Пол	Равное распределение	Равное распределение	70% женщин
Сезонность	С июня по сентябрь	В течение года	В течение года
Распространённость	1,5 случая на 100 000 населения	10% от постдиарейного гемолитико-уремического синдрома	0,37 случая на 100 000 населения
Геморрагический колит	Часто	Редко	Отсутствует
Начало	Внезапное	Незаметное	Внезапное
Лихорадка	Умеренная	Умеренная	Высокая
Поражение ЦНС	Редко (20%)	Часто	Почти постоянно (более 90%)
Тромбоцитопения	Умеренная	Выраженная	Тяжёлая
Висцеральные поражения	Редко	Часто	Почти постоянно
Олигурическая ОПН	Обычно	Обычно	Редко
Артериальная гипертензия	Мягкая, умеренная	Тяжёлая, иногда злокачественная	Тяжёлая, иногда злокачественная
Гематурия/протеинурия	100%	100%	75%
Преобладающий тип почечной патоморфологии	Гломерулярный	Артериолярный	Артериолярный
Рецидивы	Менее 1%	20–30%	20–30%
Смертность	5%	50%	15–30%

dysenteriae I типа, также вызывающей ГУС). Почти у 90% пациентов с Д + ГУС в экономически развитых странах выделяют *E. coli* серотипа O157: H, однако известно ещё не менее 10 серотипов этого возбудителя, ассоциированного с развитием ТМА. В развивающихся странах наряду с *E. coli* возбудителем болезни нередко бывает *Shigella dysenteriae* I типа.

Постдиарейный ГУС является самой частой причиной ОПН у детей. Заболеваемость Д + ГУС составляет в среднем 1,5–2,1 случая на 100 000 детского населения в год с максимальной частотой у детей до 5 лет (6/100 000 в год). У взрослых в возрасте 20–49 лет заболеваемость снижается до 1/100 000, достигая минимальных значений 0,5/100 000 у лиц старше 50 лет. Постдиарейный ГУС распространён повсеместно в мире, временами его вспышки носят эпидемический характер, регистрируясь наиболее часто в детских учреждениях и домах престарелых. Заболеваемость характеризуется сезонными колебаниями, пик её приходится на летние месяцы (табл. 12-7). Природным резервуаром возбудителей Д + ГУС является домашний скот. Бактериальная контаминация продуктов, особенно мясных и молочных, а также воды может привести к развитию геморрагического колита, который осложняется ГУС в 5–10% случаев. Наиболее часто заболевают дети в возрасте от 9 мес до 4 лет, с равной вероятностью мальчики и девочки.

10% ГУС у детей и более 50% у взрослых протекает без диарейной продромы (так называемый атипичный, не ассоциированный с диареей, Д–ГУС). Хотя в ряде случаев он может иметь инфекционную природу (развивается после перенесённой вирусной инфекции, инфекции, вызванной пневмококком, продуцирующим нейраминидазу, СПИДе), обычно эта форма ГУС с инфекцией не связана. Большинство случаев Д–ГУС являются идиопатическими, некоторые имеют наследственный характер.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура встречается значительно реже ГУС (0,1–0,37 случая на 100 000), преимущественно у взрослых женщин (см. табл. 12-7). Пик заболеваемости приходится на 3–4-е десятилетия жизни. ТТП может развиваться *de novo*, без предшествующих факторов (идиопатическая или классическая ТТП), однако существует и семейная форма заболевания. У большинства больных с этой формой заболевание приобретает хронический рецидивирующий характер с частыми обострениями.

Наряду с ГУС и ТТП выделяют **вторичные формы** ТМА (табл. 12-8). Симптомокомплекс, сходный по морфологическим и клиническим признакам с ГУС/ТТП, может развиваться у женщин во время беременности и после родов, при злокачественной артериальной гипертензии и системных заболеваниях — системной красной волчанке и системной склеродермии, СПИДе. В конце XX века его возникновение стали связывать также с антифосфолипидным синдромом. Развитие ТМА возможно у больных со злокачественными новообразованиями (в 50% случаев при этом выявляют метастазирующую аденокарциному желудка, реже — рак толстой кишки, молочной железы, мелкоклеточный рак лёгкого), у реципиентов трансплантатов костного мозга, сердца, печени, почки. В последнее время всё чаще описывают ТМА при применении лекарственных препаратов, список которых постоянно расширяется. Наиболее часто к развитию ГУС/ТТП приводят оральные контрацептивы, противоопухолевые препараты (митомицин, блеомицин, цисплатин), ингибиторы кальцийнейрина (циклоспорин, такролимус), тиклопидин, клопидогрел, интерферон альфа, хинин.

Таблица 12-8. Классификация тромботических микроангиопатий

I. Первичные формы:
1. Гемолитико-уремический синдром
Типичный
Атипичный
Наследственный
2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Острая
Хроническая рецидивирующая
Наследственная
II. Вторичные формы, ассоциированные с:
беременностью и родами (преэклампсия–эклампсия, HELLP-синдром)
злокачественной артериальной гипертензией
системными заболеваниями (СКВ, системная склеродермия)
антифосфолипидным синдромом
злокачественными опухолями
трансплантацией органов и тканей
ВИЧ-инфекцией
лекарственной терапией
другими заболеваниями и состояниями (панкреатитом, гломерулонефритом, аортокоронарным шунтированием, искусственными сердечными клапанами)

ПАТОГЕНЕЗ

ТМА — состояние, общее для многочисленных заболеваний с различными патогенетическими механизмами (рис. 12-10). Однако независимо от того, развивается ли ТМА первично или вторично, центральным звеном патогенеза является повреждение сосудистого эндотелия в органах-мишенях, главным образом в почках. При этом триггерные механизмы активации эндотелиальных клеток различны: бактериальные экзо- и эндотоксины при типичных формах ГУС, воздействие антител или иммунных комплексов при системных заболеваниях, лекарств.

Наиболее хорошо изучен патогенез постдиарейного ГУС. При этой форме болезни, возбудителем которой в большинстве случаев является кишечная палочка серотипа O157:H7, повреждение эндотелия микрососудов в почке индуцирует веротоксин. Веротоксин состоит из субъединицы А, обладающей цитотоксическим эффектом, и 5 субъединиц В, которые связываются со специфическими гликолипидными рецепторами клеточной мембраны, обеспечивая возможность проникновения в клетку субъединицы А. После интернализации субъединица А ингибирует синтез белка, приводя к гибели клетки. Рецепторы для веротоксина определяются на мембранах эндотелия микрососудов, в том числе и капилляров клубочков, главным образом в детстве. С возрастом количество их уменьшается, чем и объясняется преимущественная заболеваемость ГУС детей. При попадании в организм с инфицированной пищей или водой веротоксинпродуцирующие штаммы *E. coli* связываются со специфическими рецепторами на слизистой оболочке толстой кишки, продуцируют экзо- и эндотоксины, размножаются и вызывают повреждение и гибель клеток, что приводит к развитию коли-

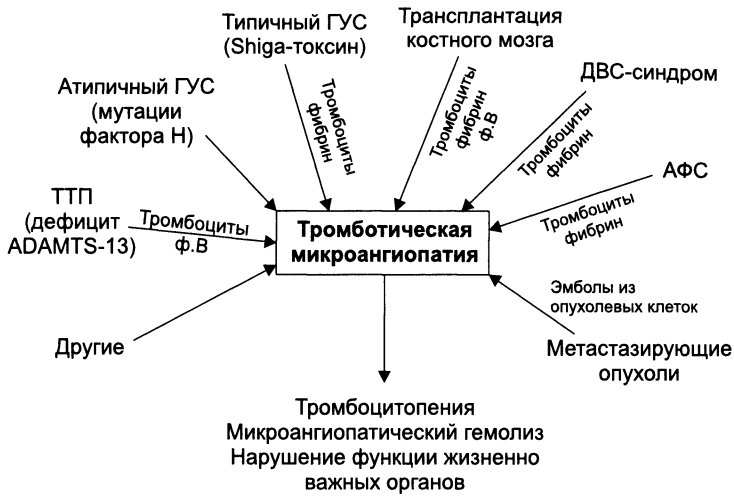


Рис. 12-10. Причины тромботической микроангиопатии. ADAMTS-13 — протеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда; ф.В — фактор Виллебранда.

та, нередко геморрагического. Попадая в системный кровоток, веротоксин вызывает повреждение органов-мишеней, проявляющееся в подавляющем большинстве случаев клиническими симптомами ГУС, реже — ТТП.

Бактериальный липополисахарид (эндотоксин) может действовать синергично с веротоксином, усугубляя повреждение эндотелиальных клеток путём индукции локального синтеза провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина1β (ИЛ-1β) (рис. 12-11). В свою очередь, увеличение продукции ФНО-α способствует усилению эндотелиального повреждения, стимулируя активацию нейтрофилов в повреждённом участке сосуда с последующим освобождением токсичных для сосудистой стенки медиаторов. Синергичное действие веротоксина и бактериального эндотоксина в отношении локального почечного усиления синтеза ФНОα, продемонстрированное в эксперименте, частично объясняет тяжесть поражения почек при типичном ГУС.

Ключевым звеном патогенеза ТТП в настоящее время считают присутствие в крови сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда (ф. В.), массивное освобождение которых из эндотелиальных клеток при ТМА рассматривают как важный механизм повышенной агрегации тромбоцитов, поскольку эти сверхкрупные мультимеры более эффективно, чем обычные, связывают рецепторы на тромбоцитарной мембране, что ведёт к быстрому тромбообразованию в микроциркуляторном русле. Сверхкрупные мультимеры ф. В. определяются в кровотоке больных ТТП и исчезают после выздоровления, вероятно, в результате того, что их избыточное количество в острый период болезни превышает возможности протеолиза. Персистенцию сверхкрупных мультимеров ф. В. при ТТП связывают с дефицитом протеазы, расщепляющей их. В семейных случаях болезни этот дефект яв-

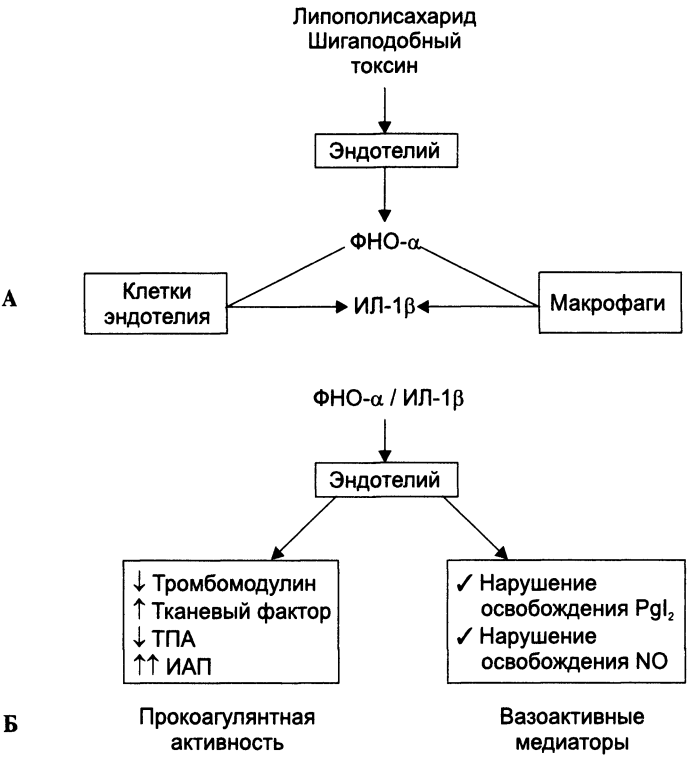


Рис. 12-11. Активация эндотелиальных клеток при гемолитико-уремическом синдроме. А. Эндотелиальная клетка продуцирует ФНО-α при воздействии бактериальных токсинов. ФНО-α, в свою очередь, стимулирует освобождение интерлейкина-1β из эндотелиальных клеток и макрофагов. Б. В результате активации эндотелиальных клеток ФНО-α и интерлейкином-1β возрастает их прокоагулянтная активность и нарушается освобождение вазоактивных медиаторов. ИЛ-1β — интерлейкин 1β, ТПА — тканевый активатор плазминогена, ИАПІ — ингибитор активатора плазминогена, PgI_2 —простациклин, NO — оксид азота.

ляется наследственным и постоянным, при приобретённых формах ТТП — транзиторным, обусловленным наличием ингибирующих антител.

Следствием повреждения эндотелия, независимо от причины, является утрата им естественной тромборезистентности (см. рис.12-10), которую поддерживает целый ряд биологически активных веществ, продуцируемых интактными эндотелиальными клетками (тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена, простациклин, оксид азота). Их действие предотвращает агрегацию тромбоцитов и образование сгустков фибрина. Активированный эндотелий, напротив, продуцирует медиаторы, обладающие выраженным прокоагулянтным и проагрегантным эффектом: фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена, тканевый фактор. В от-

вет на повреждение сосудистого эндотелия при ТМА, помимо избыточного освобождения ф. В., происходит снижение продукции простациклина и оксида азота, являющихся мощными антиагрегантами, что также способствует тромбообразованию. Кроме усиления функции тромбоцитов в патогенезе ТМА большое значение имеет нарушение плазменного звена коагуляции и фибринолиза. К этому приводит усиление экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток тканевого фактора, вслед за которой возникает локальная активация свёртывания в участках повреждения эндотелия с усиленным образованием и отложением фибрина. Процессам фибринообразования способствует также уменьшенная продукция ингибитора тканевого фактора — эндогенного антикоагулянтного белка, принадлежащего к семейству сериновых протеаз. Кроме того, ТМА характеризуется локальным подавлением фибринолиза в участках микрососудистого повреждения за счёт усиления продукции ингибитора активатора плазминогена. Таким образом, поражение сосудистого эндотелия при ТМА приводит к выраженному дисбалансу между анти- и прокоагулянтными механизмами с преобладанием последних, что завершается усиленным тромбообразованием в микроциркуляторном русле различных органов, но главным образом почек и ЦНС.

Патогенез Д − ГУС менее изучен. Большинство его случаев ассоциировано с воздействием лекарственных средств или других факторов, приводящих к повреждению эндотелия или усилению микрососудистого тромбоза. При семейных формах болезни в плазме крови обнаруживают низкий уровень С3-компонента комплемента, который является следствием дефицита фактора Н — белка, регулирующего альтернативный путь активации комплемента. Причиной этого дефекта являются многочисленные мутации в гене фактора Н. В результате утраты регулирующего влияния фактора Н происходит постоянная активация комплемента, приводящая к повреждению эндотелия и микротромбообразованию.

Основные симптомы ГУС/ТТП: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, почечная недостаточность — непосредственно связаны с внутрисосудистым тромбообразованием. Тромбоцитопения является следствием активации с последующим потреблением тромбоцитов в участках повреждённого сосудистого эндотелия, гемолитическая анемия — повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими микроциркуляторное русло. Нарушение функции почек связано с их ишемическим поражением, обусловленным уменьшением перфузии вследствие тромботической окклюзии внутрипочечных сосудов.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Независимо от этиологии и основных патогенетических механизмов, морфологическая картина при всех формах ТМА одинакова. Сосудистая почечная патология, свойственная ТМА, характеризуется повреждением эндотелия и тромбозом сосудов малого калибра, преимущественным поражением артериол и ишемией клубочков. Основными морфологическими признаками ТМА являются отёк эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширение субэндотелиального пространства с накоплением в нём вновь образованного мембраноподобного материала (см. рис. 12-12). ТМА представляет собой особый тип поражения сосудов, при

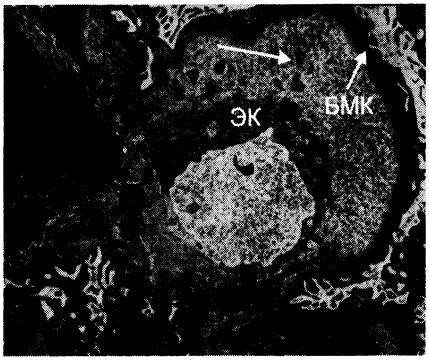


Рис. 12-12. Электронная микрофотография капилляра клубочка при гемолитико-уремическом синдроме. Отслойка эндотелиальных клеток (ЭК) от базальной мембраны (БМК); расширенное субэндотелиальное пространство, в котором накапливается рыхлый мембраноподобный материал (указано стрелкой).

котором тромбоз и некроз почечных артерий и артериол не сопровождаются клеточной инфильтрацией сосудистой стенки.

Гистологическая картина ГУС зависит от его формы и возраста пациентов. Выделяют 2 основных вида патологии, которые могут перекрещиваться. Д + ГУС у детей до 2 лет характеризуется преимущественно гломерулярным поражением. В ранней фазе болезни преобладают тромбы в капиллярах клубочков без или с минимальным поражением артериол (рис. 12-13, см. цветную вклейку). Через несколько месяцев в большинстве клубочков изменения практически исчезают, однако часть клубочков склерозируется. В наиболее клинически тяжёлых случаях отмечается очаговый кортикальный некроз. Диффузный кортикальный некроз, описанный в 1955 г. C. Gasser, в настоящее время крайне редок.

У старших детей, взрослых и при атипичном ГУС развивается преимущественно артериолярный тип поражения с наиболее частой локализацией микроангиопатического процесса в афферентных артериолах (прегломерулярное поражение, рис. 12-14, см. цветную вклейку). При остром поражении артериол отмечаются отёк и пролиферация миоинтимальных клеток, ведущие к сужению или облитерации просвета сосуда. Возможен сегментарный некроз сосудистой стенки или тромбоз артериол с отложением в местах повреждения фибрина. Хроническое течение процесса характеризуется накоплением в стенке сосудов коллагеновых волокон, растяжением и гиперплазией миоинтимальных клеток, приобретающих своеобразное концентрическое расположение, напоминающее «луковичную шелуху», что вызывает фиброзную окклюзию просвета сосуда (рис. 12-15, см. цветную вклейку). Эти изменения приводят к вторичной гломерулярной ишемии с коллапсом клубочков, проявляющимся ретракцией капиллярных петель, утолщением и сморщиванием стенки капилляров. При полной облитерации просвета артериол развивается гломерулярный некроз. Тяжёлое ишемическое повреждение клубочков может привести к очаговому кортикальному некрозу. Морфологические признаки гломерулярной ишемии, как правило, сочетаются у больных атипичным ГУС с тромбозом капилляров клубочков. При артериолярном типе поражения изменения развиваются также в дуговых и междолевых артериях.

ТТП харктеризуется поражением микроциркуляторного русла не только почек, но и головного мозга, сердца, поджелудочной железы, надпочечников. Морфологические изменения в почках при ТТП аналогичны таковым при артериолярном типе поражения в рамках ГУС.

При всех формах ТМА поражение клубочков носит очаговый характер, при этом, как правило, поражаются лишь отдельные сегменты клубочков. Важными признаками ТМА являются утолщение и двухконтурность базальных мембран клубочков, что может имитировать картину мезангиокапиллярного гломерулонефрита. Мезангиолизис и аневризматическое расширение капилляров клубочков и артериол отмечают в биоптатах почек у небольшого числа больных ТМА. Иммуногистохимическое исследование при всех видах ТМА выявляет депозиты фибрина в капиллярах клубочков и артериолах, при ТТП могут выявляться отложения IgG, при ГУС — IgM и C3 вдоль капиллярной стенки. После перенесённой острой формы ТМА возможно развитие фокального сегментарного гломерулосклероза, который обычно выявляется у пациентов с длительно сохраняющейся артериальной гипертензией.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичный ГУС

Типичному постдиарейному ГУС предшествует продрома (см. табл. 12-7), проявляющаяся у большинства больных кровавой диареей продолжительностью от 1 до 14 сут (в среднем 7 сут). К моменту поступления в стационар у 50% пациентов диарея уже прекращается. У большинства детей отмечаются рвота, умеренная лихорадка, возможны интенсивные абдоминальные боли, имитирующие картину «острого живота». Вслед за диарейной продромой может наступить бессимптомный период различной длительности.

ГУС проявляется резкой бледностью, слабостью, заторможенностью, олигоанурией, хотя в ряде случаев диурез не меняется. Возможно развитие желтухи или кожной пурпуры.

У большинства больных развивается олигурическая ОПН, в 50% случае требующая лечения ГД. Однако описаны наблюдения с небольшим нарушением функции почек или без него. Продолжительность анурии в среднем составляет 7–10 сут, большая длительность прогностически неблагоприятна. Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов, обычно мягкая или умеренная, исчезающая к моменту выписки из стационара. Мочевой синдром представлен протеинурией, не превышающей 1–2 г/сут и микрогематурией. Возможно развитие макрогематурии и массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома. В большинстве случаев вследствие гемолиза эритроцитов отмечается выраженная гиперурикемия, не пропорциональная повышению уровней креатинина и мочевины. К моменту поступления в стационар пациенты могут быть либо обезвожены вследствие кишечных потерь жидкости, либо, чаще, гипергидратированы из-за анурии.

Гипергидратация и артериальная гипертензия в сочетании с тяжёлой анемией и уремией могут осложниться застойной недостаточностью кровообращения.

Поражение ЦНС отмечается у 50% детей с постдиарейным ГУС и может проявляться судорогами, сонливостью, нарушениями зрения, афазией,

спутанностью сознания, комой. В 3-5% случаев возможно развитие отёка головного мозга. Причиной неврологических нарушений могут быть гипергидратация и гипонатриемия, развившиеся в результате диареи. Однако в настоящее время считается, что эти факторы лишь усугубляют микроангиопатическое поражение головного мозга.

Поражение ЖКТ у больных ГУС развивается вследствие выраженных микроциркуляторных расстройств и может проявляться инфарктом или перфорацией кишки, кишечной непроходимостью. В некоторых случаях тяжёлый геморрагический колит может осложниться пролапсом прямой кишки, что является прогностически неблагоприятным фактором. У 30–40% больных отмечается гепатоспленомегалия, у 20% — поражение поджелудочной железы с развитием сахарного диабета, а в наиболее тяжёлых случаях — инфаркта органа.

Редкими проявлениями ГУС являются поражение лёгких, глаз, развитие рабдомиолиза.

Атипичный ГУС

Атипичный ГУС часто развивается у подростков и взрослых (см. табл. 12-7). Заболеванию нередко предшествует продрома в виде респираторной вирусной инфекции. Иногда отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе), но кровавая диарея не характерна.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

У большинства больных ТТП развивается единственный острый эпизод болезни, который не рецидивирует после успешной терапии, однако в последнее время всё чаще отмечают хронические рецидивирующие формы ТТП. Острому эпизоду предшествует продрома (см. табл. 12-7), как правило, протекающая в виде гриппоподобного синдрома; в редких случаях отмечается диарея. Для ТТП характерны высокая лихорадка, кожная пурпура (практически у всех больных), которая может сочетаться с носовыми, маточными, желудочно-кишечными кровотечениями.

Поражение ЦНС — доминирующий симптом ТТП, отмечающийся у 90% больных. В дебюте болезни наиболее часто наблюдаются интенсивные головные боли, сонливость, заторможенность, могут возникать нарушения сознания, которые сочетаются с очаговыми неврологическими симптомами. У 10% пациентов развивается мозговая кома. В большинстве случаев эти симптомы нестойкие и исчезают в течение 48 ч.

Поражение почек проявляется умеренным мочевым синдромом (протеинурия не более 1 г/сут, микрогематурия) с нарушением почечных функций. Олигурическая ОПН редка, но та или иная степень почечной недостаточности имеется у 40–80% больных. Кроме поражения ЦНС и почек могут развиваться поражения сердца, лёгких, поджелудочной железы, надпочечников.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гемолитическая анемия и тромбоцитопения — основные лабораторные маркёры ТМА.

Анемия развивается в сроки от 1 до 3 нед от начала болезни, у большинства больных значительно выражена и в 75% случаев требует гемотрансфузий. У пациентов с ГУС средний уровень гемоглобина составляет 70–90 г/

л, хотя возможно его быстрое снижение до 30 г/л. Тяжесть анемии не коррелирует со степенью ОПН. Высокий ретикулоцитоз, повышение уровня неконъюгированного билирубина, снижение гаптоглобина крови свидетельствуют о наличии гемолиза. Наиболее чувствительным маркёром гемолиза, прямо коррелирующим с его выраженностью, является повышение уровня ЛДГ. Однако при ТМА повышение активности ЛДГ обусловлено не только освобождением фермента из эритроцитов, но и ишемическим повреждением органов. Микроангиопатическая природа гемолиза при ГУС/ТТП подтверждается отрицательной реакцией Кумбса и обнаружением в мазке периферической крови деформированных, изменённых эритроцитов (шизоцитов) (рис. 12-16, см. цветную вклейку).

Тромбоцитопения больше выражена при ТТП, чем при ГУС. В дебюте ТТП количество тромбоцитов нередко снижается до 20 000 в 1 мкл, при ГУС — обычно до 30 000–100 000 в 1 мкл, хотя возможно нормальное количество тромбоцитов в крови. Тромбоцитопения сохраняется в течение 7–20 сут, но выраженность и продолжительность её не коррелируют с тяжестью болезни. Исследование функции тромбоцитов выявляет нарушения адгезии и агрегации *in vitro*, уменьшение продолжительности их жизни, а также признаки активации in vivo: повышение в плазме уровней 4-го тромбоцитарного фактора, β-тромбоглобулина, серотонина. Дисфункция тромбоцитов может сохраняться и после нормализации их количества.

У больных с типичным ГУС отмечается *лейкоцитоз* со сдвигом формулы влево, выраженность которого является прогностически неблагоприятным фактором.

При ГУС/ТТП выявляют изменения *свёртывающей системы крови* — повышение продуктов деградации фибрина, удлинение тромбинового времени. Концентрация фибриногена лишь слегка снижена в дебюте болезни (что свидетельствует о меньшем по сравнению с тромбоцитами потреблении его в процессах тромбообразования), а затем нормализуется и даже повышается. Активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время сохраняются в нормальных пределах, подтверждая редкость развития ДВС - синдрома при ТМА.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Больным детям с постдиарейным ГУС для уточнения диагноза биопсия почки не показана в связи с типичной клинической картиной и возможностью полного выздоровления. При ТТП и атипичных формах ГУС морфологическое исследование ткани почки необходимо для верификации диагноза и дифференциальной диагностики с другими нефропатиями, протекающими с прогрессирующим ухудшением функции почек. ГУС и ТТП необходимо дифференцировать друг с другом (рис. 12-17). Помимо этого, ТМА следует дифференцировать с БПГН, сепсисом с полиорганной недостаточностью, злокачественной артериальной гипертензией, СКВ, острой склеродермической нефропатией, катастрофическим АФС.

Лечение

Лечение ТМА включает использование свежезамороженной плазмы, целью которого является предотвращение или ограничение внутрисосудистого тромбообразования и тканевого повреждения, и поддерживающей

терапии, направленной на устранение или ограничение выраженности основных клинических проявлений. Однако соотношение этих видов лечения при ГУС и ТТП различно.

ЛЕЧЕНИЕ ТИПИЧНОГО ГУС

Основу лечения постдиарейного ГУС составляет поддерживающая терапия: коррекция водно-электролитных нарушений, анемии, почечной недостаточности. При выраженных проявлениях геморрагического колита у детей необходимо парентеральное питание.

Контроль водного баланса

При гиповолемии необходимо восполнение ОЦК внутривенным введением коллоидных и кристаллоидных растворов. В условиях анурии введение больших объёмов жидкости требует осторожности из-за высокого риска развития гипергидратации, в связи с чем необходимо своевременное начало лечения ГД. При наличии олигурии внутривенное введение кристаллоидов с большими дозами фуросемида в некоторых случаях помогает избежать ГД.

Коррекция анемии

Для лечения анемии показаны трансфузии эритроцитарной массы. При этом необходимо поддерживать гематокрит на уровне 33–35%, особенно при поражении ЦНС.

Лечение ОПН

Для лечения ОПН применяют гемодиализ или перитонеальный диализ.

Диализ в сочетании с коррекцией анемии и водно-электролитных расстройств играет основополагающую роль в снижении смертности в острый период болезни.

Для предотвращения или ограничения микроангиопатического процесса при Д + ГУС специфическая терапия свежезамороженной плазмой не показана в связи с высокой частотой спонтанного выздоровления и недоказанной эффективностью.

При лечении типичного ГУС противопоказаны антибиотики, поскольку они могут вызвать массивное поступление в кровоток токсинов вследствие гибели микроорганизмов, что усугубляет микроангиопатическое повреждение, и антидиарейные ЛС, угнетающие моторную функцию кишечника. Требует осторожности введение тромбоконцентрата в связи с возможностью усиления внутрисосудистого тромбообразования из-за появления в кровотоке свежих тромбоцитов.

Для связывания веротоксина в кишечнике предложено пероральное применение сорбентов на основе синтетических смол, однако эти методы ещё только изучаются.

ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧНОГО ГУС/ТТП

Основой лечения ТТП и атипичного ГУС, включая вторичные формы ТМА, является свежезамороженная плазма. Существует два режима терапии свежезамороженной плазмой — инфузии и плазмаферез. Цель терапии — прекращение внутрисосудистого тромбообразования за счёт введения имеющихся в плазме естественных компонентов, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибри-

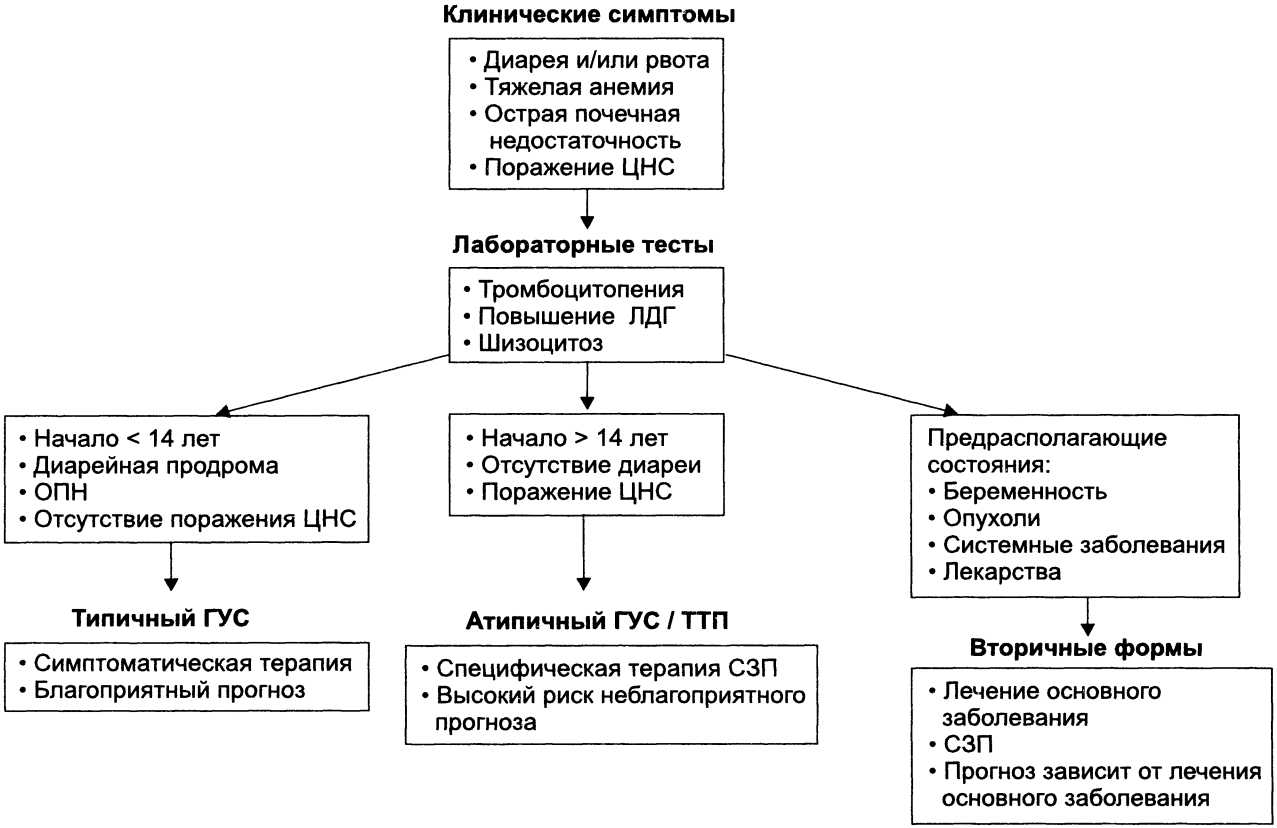


Рис. 12-17. Дифференциальная диагностика при тромботической микроангиопатии. СЗП — свежезамороженная плазма.

нолиза. При плазмаферезе, в дополнение к восполнению дефицита этих факторов, достигается также механическое удаление медиаторов, поддерживающих микроангиопатический процесс, и мультимеров фактора Виллебранда. Высокая эффективность плазмафереза по сравнению с инфузиями свежезамороженной плазмы, как полагают, связана с возможностью введения больших объёмов плазмы во время его процедуры без риска развития гипергидратации. В связи с этим анурия, тяжёлые поражения ЦНС и сердца с развитием недостаточности кровообращения являются абсолютными показаниями к проведению плазмафереза.

При лечении инфузиями СЗП в первый день плазму вводят в дозе 30—40 мг/кг массы тела, в последующие дни — в дозе 10—20 мг/кг. Таким образом, режим инфузий позволяет вводить около 1 л плазмы в сутки. При проведении плазмафереза у больных ТМА следует удалять 1 объём плазмы за сеанс (40 мл/кг массы тела), замещая её адекватным объёмом свежезамороженной плазмы. Замена удалённой плазмы альбумином и кристаллоидами неэффективна. Частота проведения процедур плазмафереза и общая продолжительность лечения точно не определены, однако рекомендуется ежедневный плазмообмен в течение первой недели с последующим проведением сеансов через день. Интенсифицировать лечение свежезамороженной плазмой можно, увеличив объём плазмообмена. У пациентов с рефрактерной к лечению свежезамороженной плазмой ТМА методом выбора является проведение плазмафереза с заменой по 1 объёму плазмы дважды в сутки, для уменьшения времени рециркуляции введённой плазмы. Лечение свежезамороженной плазмой следует продолжать до наступления ремиссии, о чём свидетельствуют исчезновение тромбоцитопении и прекращение гемолиза. Поэтому терапия свежезамороженной плазмой необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ в крови. Их стойкая нормализация, сохраняющаяся в течение нескольких дней, позволяет прекратить лечение плазмой. Терапия свежезамороженной плазмой эффективна у 70—90% пациентов с ТМА в зависимости от её формы.

Целесообразность использования антикоагулянтов (гепарин) при ТМА не доказана. Кроме того, существует высокий риск геморрагических осложнений при их применении у больных ГУС/ТТП.

Монотерапия антиагрегантами неэффективна в острый период болезни и также сопряжена с опасностью кровотечений. Назначение антиагрегантов может быть рекомендовано во время фазы выздоровления, когда имеется тенденция к тромбоцитозу, что может сопровождаться усилением агрегации тромбоцитов и, следовательно, риском обострения. Эффективность лечения препаратами простациклина, целью которой является уменьшение дисфункции эндотелия, в настоящее время не доказана.

При вторичных формах ТМА, вызванных лекарствами, необходима отмена соответствующих препаратов. Развитие ТМА при аутоиммунных заболеваниях требует активного лечения основного процесса, в первую очередь назначения или усиления иммуносупрессивной терапии, на фоне которой проводят терапию свежезамороженной плазмой. Лечение глюкокортикоидами классических форм ГУС и ТТП неэффективно, когда эти ЛС используются в виде монотерапии, а применение в комплексе со свежезамороженной плазмой затрудняет оценку их эффективности, в связи с чем при

этих формах ТМА назначение преднизолона нецелесообразно. Лечение цитостатическими ЛС при классических формах ТМА не применяют. Имеются лишь единичные описания эффективности винкристина при ТТП. В последние годы предпринимались попытки лечения ТТП внутривенным введением IgG, однако к настоящему времени эффективность подобной терапии не доказана.

При хронических рецидивирующих формах ТМА рекомендуют проводить спленэктомию, которая, как полагают, позволяет избежать рецидивов болезни в будущем.

Для лечения артериальной гипертензии у больных ГУС/ТТП средством выбора являются ингибиторы АПФ. Однако при злокачественной, резистентной к терапии артериальной гипертензии или при наличии гипертонической энцефалопатии показана билатеральная нефрэктомия.

Трансплантация почки

Возможна успешная трансплантация почки больным ГУС/ТТП. Однако у этих пациентов высок риск рецидива ТМА в трансплантате, который ещё более увеличивается при применении циклоспорина А. В связи с этим целесообразно избегать назначения сандиммуна пациентам с ГУС/ТТП.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Риск развития **типичного** *ГУС* после перенесённой *E. Coli*-инфекции многократно возрастает при использовании противодиарейных ЛС и антибактериальных ЛС, кровавом поносе, лихорадке, рвоте и высоком лейкоцитозе, особенно у маленьких детей (до 2 лет) и стариков.

Постдиарейный ГУС имеет благоприятный прогноз: в 90% случаев наступает полное выздоровление. Смертность во время острого эпизода составляет 3–5% (резкое снижение смертности, составлявшей в 60-х годах прошлого века 50%, произошло в результате значительного прогресса в лечении ОПН, анемии, артериальной гипертензии, электролитных нарушений, достигнутого за последние 40 лет). Почти у 5% больных, переживших острую стадию болезни, развиваются ХПН или тяжёлые экстраренальные проявления, а у 40% длительно сохраняется снижение СКФ.

Анурия продолжительностью более 10 дней, необходимость ГД во время острой стадии болезни, протеинурия, сохраняющаяся в течение года после купирования острого эпизода, ассоциированы с риском развития ХПН в будущем. Морфологическими факторами риска неблагоприятного прогноза в отношении функции почек являются очаговый кортикальный некроз, поражение более 50% клубочков и артериолярный тип поражения.

Выделяют 2 варианта течения **атипичного** *ГУС*. Первый характеризуется выраженной желудочно-кишечной продромой, анурической ОПН и злокачественной артериальной гипертензией. В острый период отмечают высокую смертность в результате тяжёлого поражения ЖКТ и ЦНС. Восстановление функции почек возможно менее чем у 50% больных. Для второго варианта характерны прогрессирующее ухудшение функции почек и неврологическая симптоматика, напоминающая ТТП. Эта форма может быть наследственной, обычно рецидивирует, неуклонно приводя к ХПН или смерти.

Острая ТТП в начале 60-х годов была практически фатальным заболеванием со смертностью 90%. Однако в настоящее время благодаря ранней

диагностике, разработке новых терапевтических подходов (лечение свежезамороженной плазмой), современным методам интенсивной терапии смертность снизилась до 15–30%.

Рецидивирующие эпизоды ТТП повторяются с интервалами в 4нед и более после полного выздоровления. Их необходимо отличать от продолжения острого эпизода после слишком быстрого прекращения введения свежезамороженной плазмы, что вызывает новую волну тромбоцитопении и гемолиза. В настоящее время частота рецидивов увеличилась до 30%, что связывают со снижением смертности во время первого острого эпизода в результате улучшения лечения. Рецидивы возможны через несколько месяцев или даже лет от начала болезни. Хотя обострение отвечает на лечение, как и первый эпизод, долговременный прогноз при рецидивирующей форме ТТП, как правило, неблагоприятный.

При острой ТТП своевременное лечение свежезамороженной плазмой позволяет избежать развития терминальной почечной недостаточности в будущем.

12.6. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, связанный с синтезом АТ к фосфолипидам (аФЛ) и характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, привычным невынашиванием беременности, тромбоцитопенией. Впервые АФС был описан G.Hughes в 1983 г. у больных СКВ, а в конце 90-х годов XX века он получил название «синдром Хьюза» в знак признания роли учёного в изучении этой патологии. АФС, как и СКВ, развивается преимущественно в молодом возрасте, у женщин в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, однако в последнее время отмечена тенденция к увеличению заболеваемости последних первичным АФС. Истинная распространённость АФС в популяции до сих пор окончательно не установлена. Частота обнаружения аФЛ у здоровых людей составляет в среднем 6(0–14)%, однако их высокий титр, ассоциированный с развитием тромбозов, регистрируют менее чем у 0,5% здоровых. У женщин с рецидивирующей акушерской патологией эти АТ обнаруживают в 5–15% случаев. У больных СКВ частота выявления аФЛ составляет в среднем 40–60%, тем не менее клинические проявления АФС развиваются реже: частота тромботических осложнений у пациентов с наличием аФЛ при СКВ достигает 35–42%, тогда как в их отсутствие не превышает 12%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время выделяют вторичный АФС, связанный преимущественно с СКВ, и первичный, развивающийся в отсутствие какого-либо другого заболевания и, по-видимому, являющийся самостоятельной нозологической формой. Особым вариантом АФС считают катастрофический, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов (не менее трёх одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких дней до нескольких недель. На долю первичного АФС приходится 53%, на долю вторичного — 47%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины АФС не известны. Наиболее часто АФС развивается при ревматических и аутоиммунных заболеваниях, главным образом при СКВ. Повышение уровня аФЛ наблюдают также при бактериальных и вирусных инфекциях (стрептококки и стафилококки, микобактерии туберкулёза, ВИЧ, цитомегаловирус, вирусы Эпстайна–Барр, гепатитов С и В и другие микроорганизмы, хотя тромбозы у таких пациентов развиваются редко), злокачественных новообразованиях, применении некоторых ЛС (гидралазин, изониазид, оральные контрацептивы, интерфероны).

аФЛ — гетерогенная популяция АТ к антигенным детерминантам отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов и/или к фосфолипидсвязывающим (кофакторным) белкам плазмы. К семейству АТ к фосфолипидам относят АТ, обусловливающие ложноположительную реакцию Вассермана; волчаночный антикоагулянт (АТ, удлиняющие *in vitro* время свёртывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах); АТ, реагирующие с кардиолипином аКЛ и другими фосфолипидами.

Взаимодействие АТ с фосфолипидами — сложный процесс, в реализации которого центральная роль отводится белкам-кофакторам. Из кофакторных белков плазмы, связывающих фосфолипиды, наиболее известен β_2-гликопротеин 1(β_2 ГП-I), обладающий антикоагулянтными свойствами. В процессе взаимодействия β_2 ГП-I с фосфолипидами мембран эндотелиальных клеток и тромбоцитов происходит формирование «неоантигенов», с которыми и реагируют циркулирующие аФЛ, в результате чего происходят активация тромбоцитов, повреждение сосудистого эндотелия с утратой им антитромбогеннных свойств, нарушение процессов фибринолиза и подавление активности белков системы естественных антикоагулянтов (протеины С и S) (рис. 12-18). Таким образом, у пациентов с АФС отмечают персистирующую активацию системы гемостаза, развивающуюся вследствие усиления активности протромботических и депрессии антитромботических механизмов и приводящую к рецидивирующему тромбообразованию.

Для объяснения причины развития тромбозов у больных с АФС в настоящее время предложена гипотеза «двойного удара». В соответствии с ней циркулирующие аФЛ («первый удар») способствуют гиперкоагуляции, создавая предпосылки для развития тромбоза, а индукция тромбообразования происходит в результате действия дополнительных факторов («второй удар»), которые рассматриваются как локальные триггерные механизмы (рис. 12-19).

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клиническая картина АФС отличается значительным разнообразием. Полиморфизм клинических проявлений определяется локализацией тромбов в венах, артериях или мелких внутриорганных сосудах. Как правило, тромбозы рецидивируют либо в венозном, либо в артериальном русле. Сочетание тромботической окклюзии периферических сосудов и сосудов микроциркуляторного русла формирует клиническую картину полиорганной ишемии, приводящей у некоторых больных к полиорганной недостаточности (табл. 12-9).



Рис. 12-18. Возможные механизмы тромбофилии при антифосфолипидном синдроме. TxA_2 —тромбоксан A_2, ФАТ — фактор активации тромбоцитов, PgI_2 — простациклин, ф.В — фактор Виллебранда, ТАП — тканевый активатор плазминогена, ИАП — ингибитор активатора плазминогена, β_2ГП-I — β_2 гликопротеин-I, АТ III — антитромбин III, аФЛ — антитела к фосфолипидам.

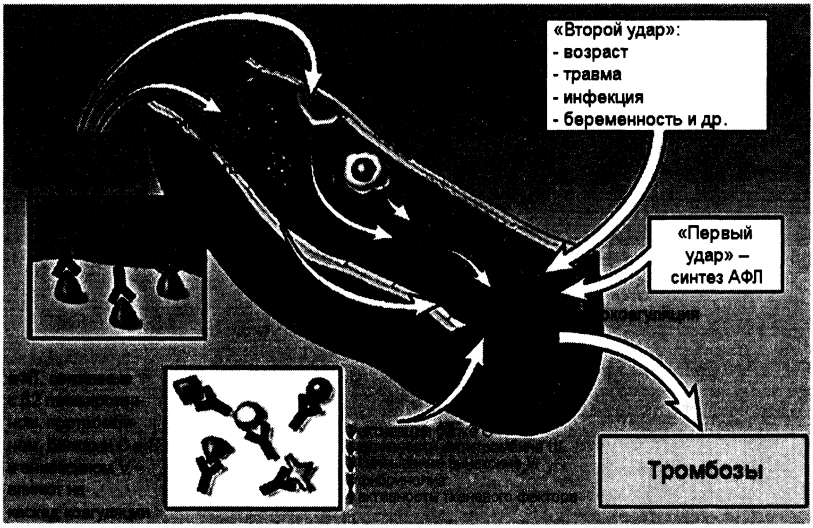


Рис. 12-19. Патогенез антифосфолипидного синдрома. Гипотеза «двойного» удара, объясняющая причину тромбозов при антифосфолипидном синдроме. аФЛ — антитела к фосфолипидам.

Таблица 12-9. Спектр артериальных и венозных тромбозов и обусловленные ими клинические проявления АФС

Локализация	Клинические проявления
Мозговые сосуды	Рецидивы острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, судорожный синдром, хорея, мигрень, деменция, синдром Гийена–Барре, тромбоз венозного синуса
Сосуды глаз	Тромбозы артерий и вен сетчатки, атрофия зрительного нерва, слепота
Артерии спинного мозга	Поперечный миелит
Коронарные и интрамиокардиальные сосуды, клапаны сердца	Инфаркт миокарда, тромботическая микроангиопатия интрамиокардиальных сосудов с развитием ишемии миокарда, сердечной недостаточности, аритмий; тромбоз шунта после аортокоронарного шунтирования; эндокардит Либмана–Сакса; клапанные пороки (чаще недостаточность митрального клапана)
Сосуды лёгких	Рецидивы тромбоэмболии лёгочной артерии (мелкие ветви); легочная гипертензия; геморрагический альвеолит
Сосуды печени	Ишемические инфаркты печени; синдром Бадда–Киари
Сосуды почек	Тромбоз почечной вены, тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, тромботическая микроангиопатия
Сосуды надпочечников	Острая надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона
Сосуды кожи	Сетчатое ливедо, язвы, пальпируемая пурпура, инфаркты ногтевого ложа, дигитальная гангрена
Аорта и периферические артерии	Синдром дуги аорты; перемежающаяся хромота, гангрена, асептические некрозы головок бедренных костей
Периферические вены	Тромбозы, тромбофлебит, постфлебитический синдром
Сосуды плаценты	Синдром потери плода (рецидивирующие спонтанные аборты, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, высокая частота преэклампсии) вследствие тромбозов и инфарктов плаценты

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Почки служат одним из основных органов-мишеней как при первичном, так и при вторичном антифосфолипидном синдроме. Тромбозы могут локализоваться в любом участке сосудистого русла почек: от ствола почечных артерий и их ветвей до почечных вен, включая мелкие внутрипочечные артерии, артериолы и капилляры клубочков. В зависимости от уровня по-

ражения, его протяжённости и темпов развития тромбоокклюзивного процесса клиническая картина может варьировать от ОПН с тяжёлой, иногда злокачественной, АГ или без неё до минимального мочевого синдрома, мягкой или умеренной АГ и медленно прогрессирующего нарушения функции почек (табл. 12-10).

Таблица 12-10. Варианты поражения почек при АФС

Локализация тромбоза	Клиническая картина
Почечная вена	ОПН, гематурия
Ствол почечной артерии (окклюзия или стеноз)	Реноваскулярная артериальная гипертензия, ОПН
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, реноваскулярная артериальная гипертензия
Внутрипочечные артерии, артериолы, капилляры клубочков	Тромботическая микроангиопатия

Тромбоз почечных вен

Тромбоз почечных вен — не частое проявление АФС. Возможно как изолированное развитие тромбоза почечных вен *in situ*, так и распространение тромботического процесса из нижней полой вены. В последнем случае чаще отмечают билатеральное поражение. Клиническая картина при тромбозе почечных вен зависит от продолжительности и выраженности венозной окклюзии, а также от односторонней или двусторонней локализации процесса. Внезапная полная окклюзия одной почечной вены довольно часто протекает бессимптомно. Клинически манифестный тромбоз почечных вен проявляется болями разной интенсивности в поясничной области и боковых отделах живота, что связано с перерастяжением почечной капсулы, макрогематурией, появлением протеинурии и в ряде случаев внезапным необъяснимым ухудшением почечных функций. Последний симптом более характерен для двустороннего тромботического процесса. До настоящего времени диагностика тромбоза почечных вен вызывает определённые трудности, если учесть частое бессимптомное его течение.

Тромбоз или стеноз почечных артерий

Поражение почечных артерий при АФС представлено их полной окклюзией в результате тромбообразования *in situ* или тромбоэмболии фрагментами тромботических наложений с пораженных клапанов, а также стенозом вследствие организации тромбов с реканализацией или без неё и развитием фиброзных изменений сосудистой стенки. Основным клиническим симптомом вазоокклюзивного поражения почечных артерий служит реноваскулярная АГ, тяжесть которой зависит от темпа развития окклюзии, её выраженности (полная, неполная) и локализации (односторонняя, двусторонняя). Эти же факторы обусловливают возможность развития ОПН, в ряде случаев сочетающейся с реноваскулярной АГ. Тяжёлая олигурическая ОПН особенно характерна для двустороннего тромбоза почечных артерий. В последнем случае при полной окклюзии просвета сосуда возможно развитие билатерального кортикального некроза с необратимым нарушением функции почек. При хроническом течении вазоокклюзивного процесса и

неполной окклюзии отмечают реноваскулярную АГ с той или иной степенью выраженности ХПН. В настоящее время поражение почечных артерий, ассоциированное с АФС, стали рассматривать как ещё одну причину реноваскулярной АГ наряду с атеросклерозом, васкулитом и фибромускулярной дисплазией. У молодых пациентов с тяжёлой АГ АФС с поражением почечных артерий следует включать в круг диагностического поиска.

Поражение мелких интраренальных сосудов (АФС-ассоциированная нефропатия)

Несмотря на важное значение тромбозов почечных артерий и вен, их развитие отмечают у больных с АФС реже, чем поражение мелких интраренальных сосудов, в основе которого лежит тромботическая микроангиопатия (см. главу «Тромботическая микроангиопатия»).

Клинико-морфологические проявления и особенности патогенеза тромботической микроангиопатии в рамках АФС сходны с таковыми при других микроангиопатических синдромах, в первую очередь при ГУС и ТТП. Тромботическая микроангиопатия внутрипочечных сосудов при СКВ была описана P. Klemperer и соавт. в 1941 г., задолго до того, как сформировалось представление об антифосфолипидном синдроме, а с начала 80-х годов XX века тромбозы капилляров клубочков и интраренальных артериол при волчаночном нефрите стали связывать с циркулирующим волчаночным антикоагулянтом или повышенным титром аКЛ. Почечную тромботическую микроангиопатию у больных с первичным АФС впервые описали P. Kincaid-Smith и соавт. в 1988 г. Наблюдая в динамике морфологические изменения в почках у женщин без признаков СКВ, но с циркулирующим волчаночным антикоагулянтом, индуцированной беременностью почечной недостаточностью и рецидивирующим невынашиванием беременности, авторы предположили существование новой формы тромботического микрососудистого поражения, ассоциированного с наличием волчаночного антикоагулянта. Спустя 10 лет, в 1999 г., D. Nochy и соавт. опубликовали первое клинико-морфологическое исследование почечной патологии у 16 больных первичным АФС, в котором проанализировали морфологические особенности своеобразного сосудистого поражения почек, свойственного АФС, и предложили для его наименования термин «нефропатия, ассоциированная с АФС». Истинная частота нефропатии, ассоциированной с АФС, точно не установлена, однако, по предварительным данным, она составляет 25% при первичном АФС и 32% при вторичном у больных СКВ. В большинстве случаев вторичного АФС нефропатия, ассоциированная с этим синдромом, сочетается с волчаночным нефритом, однако может развиваться и как самостоятельная форма поражения почек при СКВ.

Патоморфология

Морфологическая картина нефропатии, ассоциированной с АФС, характеризуется сочетанием острых и хронических вазоокклюзивных изменений (табл. 12-11).

- Острые изменения представлены тромботической микроангиопатией с фибриновыми тромбами в капиллярах клубочков и прегломерулярных сосудах, которую отмечают лишь в 30% биоптатов почек больных нефропатией, ассоциированной с АФС (рис. 12-22, см. цветную вклейку).

Таблица 12-11. Основные морфологические изменения при нефропатии, ассоциированной с АФС

Локализация	Острые изменения	Хронические изменения
Клубочки	Расширение мезангия Мезангиолизис Коллапс капиллярных петель Сморщивание базальных мембран Двуконтурность мембран Субэндотелиальные депозиты Интракапиллярный тромбоз Инфаркт	Утолщение базальной мембраны Ретракция капиллярного пучка Расширение пространства капсулы Боумена Ишемия капиллярных петель Сегментарный или глобальный гломерулосклероз
Артерии, артериолы	Свежие окклюзирующие тромбы Отёк и дегенерация эндотелия Мукоидное набухание субэндотелия Некроз	Организующиеся тромбы Реканализация тромбов Микроаневризмы Субэндотелиальный фиброз Концентрическая гиперплазия интимы и мышечного слоя Пролиферация миофибробластов Диффузный фиброз

- Те или иные признаки хронических изменений обнаруживают практически во всех биоптатах. К ним относят артериосклероз и артериолосклероз интраренальных сосудов, фиброзную гиперплазию интимы междольковых артерий и их ветвей за счёт пролиферации миофибробластов, приобретающих вид «луковичной шелухи», организующиеся тромбы с признаками реканализации или без неё (рис. 12-20, см. цветную вклейку) (см. главу «Тромботические микроангиопатии»).

Сочетание острых и хронических изменений в биоптате почки отражает рецидивирование тромбообразования в сосудистом русле почек и свидетельствует о возможности развития острой тромботической микроангиопатии у пациентов с хронической вазоокклюзивной патологией.

В результате прогрессирования тромботической микроангиопатии развивается фиброзная окклюзия поражённых сосудов с появлением в наиболее тяжёлых случаях очагов ишемической атрофии коры в бассейне этих сосудов. В очагах кортикальной ишемии выявляют целый комплекс изменений всех элементов почечной паренхимы: массивный фиброз интерстиция, атрофию канальцев, окклюзию сосудов за счёт фиброзной гиперплазии интимы и/или организующихся тромбов (реже свежих тромбов). Клубочки уменьшены в размерах, склерозированы, собраны в группы или, напротив, кистозно увеличены, лишены капиллярных петель или имеют выраженную ретракцию капиллярного пучка. Особенностью морфологической картины нефропатии, ассоциированной с АФС, служит наличие в одном биоптате склерозированных и «псевдокистозных» клубочков.

Комбинация артериосклероза, фиброзной гиперплазии интимы сосудов и очаговой атрофии коры, а также интерстициального фиброза с атро-

фией канальцев независимо от наличия или отсутствия тромботической микроангиопатии позволяет с высокой вероятностью предполагать диагноз нефропатии, ассоциированной с АФС. Таким образом, тромботическая микроангиопатия является лишь морфологическим эквивалентом острого течения тромботического процесса в интраренальных сосудах. Понятие «нефропатия, ассоциированная с АФС», включает в себя тромботическую микроангиопатию, но не ограничивается ею.

Наряду с вазоокклюзивными изменениями в биоптатах почек при АФС часто отмечают двуконтурность базальной мембраны капилляров клубочков, иногда — картину фокального гломерулосклероза (рис. 12-21, см. цветную вклейку). При иммуногистохимическом исследовании в стенках сосудов и клубочках выявляют отложения фибрина, в некоторых случаях сочетающиеся с депозитами С3-компонента комплемента и IgM в интиме артерий.

Клиническая картина

Клинические проявления нефропатии, ассоциированной с АФС, выражены слабо и нередко отступают на второй план по сравнению с тяжёлыми вазоокклюзивными поражениями других органов (ЦНС, сердца, лёгких), которые отмечают у больных с первичным АФС, что приводит к несвоевременной диагностике нефропатии. С другой стороны, при СКВ симптомы нефропатии, ассоциированной с АФС, могут маскироваться более яркими признаками волчаночного нефрита, который долгое время считался единственной доминирующей формой патологии почек. В связи с этим нефропатию, ассоциированную с АФС, нередко не принимают в расчёт при выборе терапевтической тактики и оценке прогноза как при первичном, так и вторичном АФС.

- Наиболее частый симптом поражения почек при АФС — АГ, отмечаемая у 70–90% пациентов с первичным АФС. У большинства из них регистрируют умеренную АГ, в некоторых случаях транзиторную, хотя возможно развитие и ЗАГ с поражением головного мозга и глаз, развитием необратимой ОПН. Такой характер течения описан преимущественно при катастрофическом АФС. Основным патогенетическим механизмом АГ при нефропатии, ассоциированной с АФС, считают активацию РААС в ответ на ишемию почек, а на более поздних стадиях также и на снижение их функции. Доказательством доминирующей роли ишемии почек в патогенезе АГ служит обнаружение гиперплазии ренинсодержащих клеток юкстагломерулярного аппарата при полуоткрытой биопсии почки или на аутопсии. У части больных АГ может быть единственным симптомом поражения почек, однако в большинстве случаев выявляют её сочетание с признаками нарушения почечных функций.
- Особенностью нефропатии, ассоциированной с АФС, является раннее изолированное снижение СКФ, которое иногда надолго опережает нарушение азотовыделительной функции почек. Почечная недостаточность, как правило, выражена умеренно и имеет медленно прогрессирующее течение. Прогрессирование ХПН чаще связано с АГ. Необратимая ОПН, развивающаяся у больных с катастрофическим АФС, описана только в сочетании со ЗАГ.

- Мочевой синдром представлен у большинства больных умеренной изолированной протеинурией. Развитие НС возможно и не исключает диагноза нефропатии, ассоциированной с АФС. Как правило, нарастающую протеинурию отмечают при тяжёлой, плохо корригируемой АГ. Гематурия — не частый признак нефропатии, ассоциированной с АФС: она развивается менее чем у 50% пациентов в сочетании с протеинурией. Изолированная микрогематурия или макрогематурия не описаны.

Возможно острое и хроническое течение нефропатии, ассоциированной с АФС, при первичном АФС.

- При остром течении отмечают формирование остронефритического синдрома, характеризующегося выраженными микрогематурией и протеинурией в сочетании с АГ и повышением концентрации креатинина в крови.
- Хроническое течение характеризуется у большинства пациентов так называемым синдромом сосудистой нефропатии, представленным сочетанием артериальной гипертензии и умеренного нарушения функции почек, преимущественно фильтрационной, с минимальным мочевым синдромом. У небольшого числа больных с хроническим течением АФС-нефропатии имеет место нефротический синдром.

У больных с вторичным АФС при СКВ также возможно развитие нефропатии, ассоциированной с АФС, которая в большинстве случаев сочетается с волчаночным нефритом (рис. 12-22, см. цветную вклейку). При этом не отмечено корреляции между наличием нефропатии, ассоциированной с АФС, и морфологическим типом волчаночного нефрита. У больных с сочетанием волчаночного нефрита и нефропатии, ассоциированной с АФС, чаще отмечают тяжёлую АГ и нарушение функции почек, чем у пациентов с изолированным волчаночным нефритом, а при морфологическом исследовании чаще выявляют интерстициальный фиброз. У небольшой части пациентов с СКВ нефропатия, ассоциированная с АФС, может быть единственной формой поражения почек, развиваясь в отсутствие признаков волчаночного нефрита. В этом случае её клинические симптомы в виде нарастающей почечной недостаточности, тяжёлой АГ, протеинурии и гематурии практически симулируют картину быстропрогрессирующего волчаночного нефрита.

Лабораторные исследования

Характерными признаками АФС являются тромбоцитопения, как правило, умеренная (количество тромбоцитов составляет 100 000–50 000 в 1 мкл) и не сопровождающаяся геморрагическими осложнениями, и Кумбс-положительная гемолитическая анемия. В ряде случаев отмечают сочетание тромбоцитопении с гемолитической анемией (синдром Эванса). У пациентов с нефропатией, ассоциированной с АФС, особенно при катастрофическом АФС, возможно развитие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии (микроангиопатической). У больных с наличием волчаночного антикоагулянта в крови возможно удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени.

Иммунологическими маркёрами антифосфолипидного синдрома являются АТ к кардиолипину классов IgG и/или IgM, АТ к β_2 ГП-I, коагулологи-

ческим маркёром — волчаночный антикоагулянт. Диагноз АФС устанавливают при двукратном и более (с интервалом не менее 6 нед) обнаружении АТ к кардиолипину в средних или высоких титрах и/или волчаночного антикоагулянта, определяемого по удлинению времени свёртывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах. Иммунологические и коагулологические методы исследования не взаимозаменяют, а дополняют друг друга, поскольку АТ к кардиолипину обладают большей чувствительностью, а волчаночный антикоагулянт — большей специфичностью. Лишь использование обоих видов исследований позволяет верифицировать диагноз, поскольку применение только одного метода приводит к диагностическим ошибкам почти в 30% случаев.

Инструментальные исследования

- При появлении у пациентов с верифицированным диагнозом признаков поражения почек необходимо морфологическое подтверждение тромботического процесса во внутрипочечных сосудах, в связи с чем показано проведение биопсии почки.
- Косвенным методом диагностики нефропатии, ассоциированной с АФС, является УЗДГ почечных сосудов, с помощью которой можно обнаружить ишемию паренхимы почек в виде обеднения внутрипочечного кровотока (в режиме цветного допплеровского картирования) (рис. 12-23, см. цветную вклейку) и снижения его скоростных показателей, особенно в дуговых и междолевых артериях.

Прямым подтверждением тромбоза интраренальных сосудов служит инфаркт почки, который при УЗДГ имеет вид участка клиновидной формы повышенной эхогенности, деформирующего наружный контур почки (рис. 12-24, см. цветную вклейку).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, проводят прежде всего с «классическими» формами тромботической микроангиопатии, ГУС и ТТП, а также с поражением почек при системных заболеваниях, особенно при СКВ и системной склеродермии. Катастрофический АФС следует дифференцировать от быстропрогрессирующего волчаночного нефрита и острой склеродермической нефропатии. Целесообразно включить нефропатию, ассоциированную с АФС, в круг диагностического поиска при ОПН, остронефритическом синдроме и АГ, особенно тяжёлой или злокачественной, развившейся у пациентов молодого возраста и сопровождающейся нарушением функции почек.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нефропатии, ассоциированной с АФС, чётко не определено, поскольку до настоящего времени отсутствуют крупные контролируемые сравнительные исследования по оценке эффективности применения разных режимов терапии при этой патологии.

- При лечении больных с вторичным АФС в рамках СКВ применяют глюкокортикоиды и цитостатические ЛС в дозах, определяемых актив-

ностью болезни. Подавление активности основного заболевания, как правило, приводит к исчезновению признаков АФС. При первичном антифосфолипидном синдроме глюкокортикоиды и цитостатические ЛС не используют.

- Несмотря на то, что лечение глюкокортикоидами и цитостатическими ЛС приводит к нормализации титра аКЛ и исчезновению волчаночного антикоагулянта в крови, оно не устраняет гиперкоагуляции, а преднизолон даже усиливает её, что сохраняет условия для рецидивирования тромбозов в разных сосудистых бассейнах, в том числе в сосудистом русле почек. В связи с этим при лечении нефропатии, ассоциированной с АФС, необходимо назначать антикоагулянты в виде монотерапии или в сочетании с антиагрегантами. Устраняя причину ишемии почек (тромботическую окклюзию интраренальных сосудов), антикоагулянты способны восстановить почечный кровоток и привести к улучшению функции почек или затормозить прогрессирование почечной недостаточности, что, однако, требует подтверждения в ходе исследований по оценке клинической эффективности как прямых, так и непрямых антикоагулянтов у больных АФС-ассоциированной нефропатией.
  - Больным с острым течением нефропатии, ассоциированной с АФС, показано назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов, однако продолжительность лечения и дозы ЛС пока четко не определены.
  - В связи с частыми рецидивами тромбозов у больных с АФС (в том числе и в интраренальных сосудах), после окончания лечения гепарином целесообразно назначать с профилактической целью непрямые антикоагулянты. В настоящее время препаратом выбора считают варфарин, применение которого показано также при сочетании нефропатии, ассоциированной с АФС, с поражением ЦНС, сердца и кожи. При хроническом течении нефропатии, ассоциированной с АФС, с медленно прогрессирующей почечной недостаточностью варфарин, по-видимому, можно назначать без предшествующего курса прямых антикоагулянтов. Эффективность лечения варфарином контролируют с помощью международного нормализованного отношения (МНО), значение которого следует поддерживать на уровне 2,5–3,0. Терапевтическая доза ЛС, позволяющая поддерживать целевой уровень МНО, составляет 2,5–10 мг/сут. Длительность применения варфарина не определена, и не исключается возможность пожизненного лечения.
- Для лечения катастрофического АФС, независимо от его природы (первичный, вторичный), используют методы интенсивной терапии, включающие в себя пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) и плазмаферез с целью удаления аФЛ и медиаторов внутрисосудистого свёртывания крови.

ПРОГНОЗ

Прогноз нефропатии, ассоциированной с АФС, при естественном течении неблагоприятен: 10-летняя почечная выживаемость составляет 52%.

Факторами риска развития ХПН у больных нефропатией, ассоциированной с АФС, при первичном и вторичном АФС являются тяжёлая АГ, эпизоды транзиторного ухудшения функции почек, признаки ишемии почек по данным УЗДГ, а также морфологические изменения в биоптатах почек (артериолосклероз и интерстициальный фиброз). У больных нефропатией, ассоциированной с АФС, с экстраренальными артериальными тромбозами в анамнезе ХПН развивается чаще. Единственным фактором, благоприятно влияющим на прогноз нефропатии, ассоциированной с АФС, является лечение антикоагулянтами на любом этапе течения болезни. Антикоагулянтная терапия способствует увеличению 10-летней почечной выживаемости с 52 до 98%.

Глава 13
Амилоидоз

Амилоидоз — групповое понятие, объединяющее заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида.

Термин «амилоид» предложил в 1853 г. немецкий патолог Р. Вирхов для обозначения вещества, откладывающегося в органах больных «сальной болезнью» при туберкулёзе, сифилисе, лепре, которое он ошибочно посчитал похожим на крахмал из-за характерной реакции с йодом. Исследования XX в. показали, что основу амилоидного вещества составляет белок, а на полисахариды приходится не более 4% общей массы, однако термины «амилоид» и «амилоидоз» закрепились, в том числе под влиянием научного авторитета Р. Вирхова.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. В США частота амилоидоза варьирует от 5,1 до 12,8 случая на 100 000 населения в год. Эти данные касаются преимущественно распространённости AL-амилоидоза, первичного или в рамках миеломной болезни и других В-гемобластозов. В странах «третьего мира», по мнению P.N. Hawkins (1995), смертность от AL-амилоидоза составляет 1 на 2000 населения (0,05%). Частота реактивного АА-амилоидоза лучше изучена в Европе. Так, по данным P.N. Hawkins и соавт. (1995), в Европе АА-амилоидоз развивается у 5% больных с хроническими воспалительными заболеваниями; по другим источникам, АА-амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита в 6–10% случаев. В среднем доля АА-амилоидной нефропатии в структуре заболеваний почек в Европе составляет 2,5–2,8%, а в структуре болезней, приведших к ХПН, — 1% (по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации). По-видимому, данные о распространённости различных вариантов амилоидоза, полученные в разных регионах, в целом можно экстраполировать и на другие территории земного шара, при этом складывается впечатление о наиболее широкой встречаемости реактивного АА-амилоидоза, если учесть высокую частоту ревматоидного артрита (0,4–1%).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основу тканевых отложений амилоида составляют амилоидные фибриллы — особые белковые структуры диаметром 5–10 нм и длиной до 800 нм,

состоящие из 2 и более параллельно расположенных филаментов. Для белковых субъединиц амилоидных фибрилл характерна своеобразная пространственная ориентация молекулы — кросс-β-складчатая конформация. Именно она определяет присущие амилоиду тинкториальные и оптические свойства. Наиболее специфическое из них — свойство двойного преломления луча при микроскопии окрашенных конго красным препаратов в поляризованном свете, дающее яблочно-зелёное свечение. Выявление этого свойства положено в основу диагностики амилоидоза.

С β-складчатой конфигурацией фибриллы связана устойчивость амилоида к протеолитическим ферментам межклеточного матрикса, что обусловливает его значительное накопление с прогрессирующим разрушением поражённого органа и утратой его функции. Несмотря на неоднородность амилоидных фибрилл (гликопротеиды), среди амилоидогенных факторов ведущую роль отводят конформационной лабильности белков-предшественников амилоида, специфичных для каждого типа амилоидоза, содержание которых в фибрилле достигает 80%.

Среди других белков амилоида особое значение имеет так называемый амилоидный Р-компонент — производное белка острой фазы, синтезируемого печенью, структурно схожего с С-реактивным белком. Способностью ингибировать клеточную адгезию объясняется участие амилоидного Р-белка в ограничении воспалительной реакции и блокаде аутоиммунитета. В составе амилоида Р-компонент защищает фибриллы от ферментативного разрушения макрофагами-амилоидокластами. В зависимости от основного белка, входящего в состав амилоидных фибрилл, выделяют несколько типов амилоидоза.

Характеристика основных типов амилоидоза

АА-АМИЛОИДОЗ

В эту группу входит реактивный (вторичный) амилоидоз; наиболее частые его причины — ревматоидный артрит (30–50%), хронические гнойно-деструктивные болезни (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), туберкулёз, опухоли (чаще лимфогранулематоз и рак почки). К АА-амилоидозу относятся также амилоидоз при криопиринопатиях (например, при синдроме Макла–Уэллса — семейная периодическая лихорадка в сочетании с глухотой и крапивницей), периодической болезни.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее у жителей Средиземноморья: евреев, армян, реже арабов, турок, а также жителей Греции, Италии, побережья Северной Африки. Характеризуется рецидивирующими приступами асептического серозита (перитонит, плеврит, синовит), проявляется болями в животе, грудной клетке, суставах в сочетании с лихорадкой и в 20–40% случаев приводит к развитию амилоидоза. Предположение о наследственной природе периодической болезни базировалось на этническом характере поражения, семейности заболевания и начале болезни с детских лет. Генетическая концепция заболевания получила подтверждение в 1997 г., когда на коротком плече хромосомы 16 идентифицировали ген MEFV (Mediterranian Fever — средиземноморс-

кая лихорадка). Ген MEFV, экспрессирующийся главным образом нейтрофилами, кодирует синтез белка пирина (маренострина). По современным представлениям, пирин — основной регулятор воспалительного ответа нейтрофилов. Известно более 20 мутаций гена пирина, ассоциированных с развитием периодической болезни. Эти мутации приводят к синтезу дефектного белка и, в конечном итоге, к нарушению контроля воспаления нейтрофилами, сохранению ими постоянного провоспалительного потенциала.

Связь наследственного хронического воспалительного заболевания и осложняющего его АА-амилоидоза привела к появлению гипотезы о генетической предрасположенности к амилоидозу при периодической болезни. Концепция наследственной природы амилоидоза при этом заболевании существовала длительное время, несмотря на то что ей противоречила однотипная с вторичным амилоидозом ультраструктура амилоида (АА-белок), позволяющая относить амилоидоз при периодической болезни к реактивному, развивающемуся в результате рецидивирующего асептического воспаления. Лишь открытие на хромосоме 11 гена SAA и идентификация его мутаций позволили опровергнуть гипотезу единой генетической природы периодической болезни и амилоидоза и признать вторичный характер последнего.

АА-амилоид образуется из сывороточного белка-предшественника SAA — белка острой фазы, в норме синтезируемого гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами в следовых количествах. Его концентрация значительно возрастает под воздействием интерлейкинов-1 и -6, ФНО-α в ответ на воспаление, опухолевый рост. Повышение содержания SAA в крови играет основную роль в патогенезе АА-амилоидоза.

Однако только высокой концентрации SAA недостаточно для развития амилоидоза — необходимо также наличие у белка-предшественника амилоидогенности. В генотипе человека закодировано 4 SAA-белка, из них к белкам острой фазы относятся только SAA1 и SAA2. Развитие амилоидоза у человека связывают с депозицией SAA1; известно 5 изотипов SAA1, из которых наибольшую амилоидогенность приписывают 1α/α- и 1δ-изотипам. Конечный этап амилоидогенеза — образование фибрилл амилоида из белка-предшественника осуществляется при неполном расщеплении протеазами, связанными с поверхностной мембраной моноцитов-макрофагов. Последующая агрегация АА-белка в амилоидные фибриллы также происходит на поверхности макрофагов при активирующем влиянии мембранных ферментов. Стабилизация амилоидной фибриллы и резкое снижение растворимости этого макромолекулярного комплекса во многом обусловлены присоединением Р-компонента и взаимодействием с полисахаридами интерстиция.

При АА-амилоидозе амилоид обнаруживают в различных органах: почках, печени, селезёнке, надпочечниках, ЖКТ. Однако клиническая картина и прогноз определяются поражением почек.

AL-АМИЛОИДОЗ

К AL-амилоидозу относятся первичный (идиопатический) амилоидоз и амилоидоз, ассоциированный с миеломной болезнью, при которой он развивается у 7–10% больных. По современным представлениям, первич-

ный AL-амилоидоз и миеломную болезнь (как ассоциированную с амилоидозом, так и не сочетающуюся с ним) рассматривают в рамках единой В-лимфоцитарной дискразии — пролиферации аномального клона плазматических клеток или В-клеток в костном мозге с избыточной продукцией моноклонального иммуноглобулина, обладающего амилоидогенностью. Белком-предшественником при AL-амилоидозе считают моноклональные лёгкие цепи иммуноглобулинов, из названия которых происходит аббревиатура L, причем при первичном амилоидозе лёгкие цепи λ-типа встречаются в 3 раза чаще, чем κ-типа, в отличие от миеломной болезни, для которой характерно преобладание лёгких цепей κ-типа. В образовании AL-амилоида большое значение имеет нарушение протеолиза лёгких цепей с образованием полипептидных фрагментов, способных к агрегации.

AL-амилоидоз — генерализованный процесс с преимущественным поражением сердца, почек, ЖКТ, нервной системы и кожи.

ATTR-АМИЛОИДОЗ

К ATTR-амилоидозу относят семейную амилоидную полиневропатию, наследуемую по аутосомно-доминантному типу, и системный старческий амилоидоз. Белком-предшественником при этой форме амилоидоза является транстиретин — компонент молекулы преальбумина, синтезируемый печенью и выполняющий функции транспортного белка тироксина.

Установлено, что наследственный ATTR-амилоидоз бывает результатом мутации в гене, кодирующем транстиретин, что приводит к замене аминокислот в молекуле TTR. Существует несколько типов наследственной амилоидной нейропатии: португальский, шведский, японский и ряд других. При наиболее частом семейном варианте (португальском) в 30-й позиции от N-конца молекулы транстиретина метионин заменён на валин, что повышает амилоидогенность белка-предшественника и облегчает его полимеризацию в амилоидные фибриллы. Известно несколько вариантных транстиретинов, чем и обусловлено разнообразие клинических форм наследственной невропатии.

Клинически это заболевание характеризуется прогрессирующей периферической и вегетативной невропатией, которая сочетается с поражением сердца, почек и других органов различной степени.

Системный старческий амилоидоз развивается после 70 лет в результате возрастных конформационных изменений нормального транстиретина, по-видимому, усиливающих его амилоидогенность. Органы-мишени старческого амилоидоза — сердце, сосуды головного мозга и аорта.

ДРУГИЕ ФОРМЫ

К семейным формам амилоидоза относят также более редкие AGel, AFib, ALys, при которых амилоидогенностью обладают мутантные формы соответственно гелсолина, фибриногена, лизоцима.

При этих формах амилоидоза отмечается преимущественное поражение почек, однако для гелсолинового амилоидоза характерно сочетание нефропатии с сетчатой дистрофией роговицы и периферической невропатией (преимущественно поражаются черепные нервы).

В настоящее время известно более 20 амилоидогенных белков-предшественников и, соответственно, клинических форм амилоидоза. Так, Aβ-ами-

лоид является морфологической основой болезни Альцгеймера, AIAPP-амилоид — СД 2-го типа, однако для этих форм амилоидоза поражение почек обычно не имеет существенного клинического значения.

$A\beta_2M$-амилоидоз (ассоциированный с хроническим гемодиализом) имеет большое значение в нефрологической практике. Белок-предшественник при этой форме амилоидоза, β_2-микроглобулин, в норме присутствует в крови, моче, спинномозговой и синовиальной жидкостях. При нормальной функции почек его концентрация в крови составляет 1–2 мг/л. Этот белок фильтруется в клубочках почек и метаболизируется после реабсорбции в проксимальных канальцах. У пациентов с ХПН концентрация β_2-микроглобулина в крови возрастает, коррелируя с содержанием креатинина, однако максимальных значений (в 20–70 раз превышающих норму) она достигает через несколько лет проведения регулярного гемодиализа. Поскольку β_2-микроглобулин не удаляется при проведении процедуры, то возникают предпосылки к развитию амилоидоза через 7 лет лечения и более. У больных старше 60 лет диализный амилоидоз развивается быстрее. Кроме высокой концентрации белка-предшественника в патогенезе диализного амилоидоза существенную роль играют и другие факторы. Амилоидогенность β_2-микроглобулина возрастает при неполном протеолизе, связанном с действием цитокинов (интерлейкины-1 и -6, ФНО-α), продукцию которых моноцитами стимулируют компоненты диализата и диализной мембраны. Было установлено, что β_2-микроглобулин обладает высокой коллагенсвязывающей активностью, возрастающей по мере увеличения его концентрации в крови. Кроме того, показано сродство β_2-микроглобулина к гликозаминогликанам хряща, чем можно объяснить преимущественное отложение фибрилл амилоида в суставных тканях. При этом типе амилоидоза отмечают поражение костей и периартикулярных тканей, реже — сосудов.

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на различие в типах амилоидного белка, механизмы формирования амилоидоза сходны. Основное условие развития болезни — наличие определённого, нередко повышенного количества амилоидогенного предшественника. Появление или усиление амилоидогенности может быть обусловлено молекулярной гетерогенностью белков-предшественников (вариантные транстиретины, лёгкие цепи с заменами аминокислот, различные изотипы белка SAA) и, как следствие, циркуляцией вариантов белков с повышенной общей гидрофобностью молекулы и нарушенным соотношением поверхностных молекулярных зарядов, что приводит к нестабильности белковой молекулы и способствует её агрегации в амилоидную фибриллу. Эти механизмы особенно ярко прослеживаются на примере белков, в функцию которых заложена необходимость физиологического изменения конформации. Так, практически все аполипопротеины, вторичная структура которых формируется в процессе транслокации холестерина через стенку сосуда, участвуют в патогенезе различных форм амилоидоза.

На последнем этапе амилоидогенеза происходит взаимодействие амилоидного белка с белками плазмы крови и гликозаминогликанами тканей. При этом в отложения амилоида включаются сывороточный амилоидный

Р-компонент, гепарансульфаты и дерматансульфаты интерстициального гликокаликса. Кроме структурных особенностей имеют значение также и физико-химические свойства межклеточного матрикса, в котором происходит сборка амилоидной фибриллы (например, низкий pH почечного интерстиция может способствовать агрегации отрицательно заряженных белков). В практике экспериментального амилоидоза хорошо известна способность суспензии амилоидных масс, полученной из тканей животных, поражённых амилоидом, провоцировать его при введении здоровым животным (амилоидускоряющая субстанция). Способность амилоида к трансмиссии известна также и в клинической практике — у больных ATTR-амилоидозом: несмотря на прекращение циркуляции патологического транстиретина после трансплантации здоровой печени, продолжается нарастание массы амилоидных депозитов в сердце за счёт захвата нормального, неизменённого транстиретина. Своеобразной формой инфекционного амилоидоза является поражение мозга при прионовых болезнях. Многие формы амилоидоза объединяет то, что они возникают в пожилом и старческом возрасте (AL, ATTR, AIAPP, AApoA1, AFib, ALys, AANF, Aβ); это указывает на наличие механизмов возрастной эволюции структуры ряда белков в сторону повышения амилоидогенности и позволяет рассматривать амилоидоз как одну из моделей старения организма.

КЛАССИФИКАЦИЯ

До недавнего времени общепринятая классификация амилоидоза основывалась на наличии болезни, вызвавшей его [Серов В.В., 1972; Heller H., 1964]. После того как было доказано, что гетерогенность амилоида обусловлена многообразием сывороточных белков-предшественников и имеется связь клинических форм заболевания с типом этих белков, была создана классификация амилоидоза, в основу которой положен биохимический тип белка-предшественника.

Классификация амилоидоза

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса
AL	λ, κ-лёгкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях — идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
$A\beta_2M$	β_2-Микроглобулин	Диализный амилоидоз

AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoAI	Аполипопротеин A-I	Амилоидная полиневропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
Aβ	β-Белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
$APrP^{Scr}$	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Гертсманна–Штраусслера–Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при СД 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

Согласно современной классификации, все типы амилоидоза обозначаются аббревиатурой, в которой первая буква А означает «амилоидоз», а последующие — сокращённое название основных фибриллярных белков амилоида: А — амилоидный белок А, L — лёгкие цепи иммуноглобулинов, TTR — транстиретин, β2M — β2-микроглобулин и др. С клинической точки зрения целесообразно выделять системные, или генерализованные, и локальные формы амилоидоза. Среди системных форм основными считают АА, AL, ATTR и $Aβ_2M$-амилоидоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

В клинической практике наибольшее значение имеют АА- и AL-типы системного амилоидоза, протекающие с вовлечением в патологический процесс многих органов, однако чаще манифестирующие симптомами моноорганного поражения. АА- и AL-типы амилоидоза у мужчин отмечают в 1,8 раза чаще, чем у женщин. Для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало, чем при первичном (средний возраст заболевших около 40 и 65 лет соответственно). Клиническая картина AL-амилоидоза более разнообразна: кроме многочисленных клинических проявлений, общих с АА-типом, существуют характерные лишь для AL-типа признаки (периорбитальная пурпура, макроглоссия и другие мышечные псевдогипертрофии). С другой стороны, отдельные клинические проявления первичного амилоидоза возможны и при ATTR (полиневропатия, синдром запястного канала) и $Aβ_2M$-амилоидозе (синдром запястного канала).

Поражение почек — главный клинический признак АА- и AL-амилоидоза. При АА-типе почки бывают вовлечены в патологический процесс практически у всех больных, при AL-типе частота нефропатии также высока и приближается к 80%. Поражение почек наблюдают и при ATTR-типе амилоидоза, однако у многих больных с семейной амилоидной невропатией при наличии морфологических признаков амилоидного поражения почек клинических проявлений нет.

Макроскопически почки при амилоидозе увеличены в размерах, белёсые, имеют гладкую поверхность, граница между корковым и мозговым веществом не отчётлива. Примерно в 10% случаев обнаруживают сморщенные почки с неровной поверхностью вследствие очаговой атрофии коркового вещества, предположительно связанной с ишемическими изменениями в результате артериолосклероза и/или отложения амилоида в сосудах.

Амилоид при АА- и AL-типах амилоидоза почек локализуется преимущественно в клубочках, однако у 10% больных с первичным амилоидозом и у значительной части больных с наследственной невропатией отмечают отложения только вне клубочков. В ранней стадии амилоидной нефропатии очаговые отложения амилоида обнаруживают в мезангии в области полюса клубочка, но по мере прогрессирования болезни они распространяются по капиллярному пучку к периферии. При этом пролиферации мезангиальных клеток не происходит, БМК остаётся интактной. Прогрессирующее накопление амилоида приводит к неравномерной инфильтрации капиллярной стенки, сначала вдоль эндотелиальной поверхности БМК, а в более поздних стадиях — в субэпителиальном пространстве, постепенно охватывая весь капиллярный пучок. По мере накопления амилоида в клубочках отмечают изменения базальной мембраны, которая выглядит разреженной или совсем отсутствует в участках крупных амилодных депозитов. В далеко зашедших случаях нормальная структура клубочка нарушается из-за исчезновения границы между амилоидными массами и базальной мембраной клубочков. В финальной стадии возможно полное замещение клубочков амилоидом.

Обнаружено, что при контакте подоцитов с субэпителиальными отложениями амилоида происходит распластывание ножковых отростков подоцитов, а в некоторых участках — отслойка от базальной мембраны с её обнажением. Эти изменения коррелируют с выраженностью протеинурии. Подоцитам отводят ключевую роль и в процессах репарации клубочков при амилоидозе почек. Во время репаративной фазы, длящейся несколько лет, подоциты постепенно восстанавливаются и начинают синтезировать вещество базальной мембраны, которое образует новый мембранный слой, что сопровождается уменьшением протеинурии и улучшением функций почек.

Амилоид откладывается также в других почечных структурах: в базальной мембране канальцев (преимущественно дистальных и петли Генле), интерстиции, стенках сосудов.

Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением у большинства больных (80%) АА-типом с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, ХПН. При AL-типе амилоидоза стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчётливо.

К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии («скудный» мочевой осадок), а также АГ, которую даже при ХПН отмечают лишь у 20% больных с АА-типом амилоидоза и ещё реже при AL-типе амилоидоза. НС и большие размеры почек сохраняются и при развитии и прогрессировании ХПН.

Величина протеинурии не коррелирует с выраженностью амилоидных отложений в почках (при преимущественно сосудистом поражении протеинурия может быть минимальной) и зависит от степени деструкции подоцитов. Максимальную потерю белка обнаруживают через участки базальной мембраны, которые пропитаны амилоидом и лишены эпителиального покрытия.

Функция почек при амилоидозе коррелирует с выраженностью тубулоинтерстициального повреждения, ведущего к интерстициальному фиброзу. Эти данные позволяют предположить общность некоторых механизмов прогрессирования амилоидной нефропатии и ХГН через развитие тубулоинтерстициального фиброза. Определённый вклад в прогрессирование почечной недостаточности у больных с амилоидозом может вносить и АГ, вследствие ишемии усугубляющая повреждение клубочков.

Амилоидоз почек у большинства больных диагностируют только в стадии НС, у 33% — ещё позднее, в стадии ХПН. В редких случаях амилоидная нефропатия может проявляться остронефритическим синдромом и макрогематурией, что ещё более затрудняет диагностику. Описаны также синдром Фанкони и тромбоз почечных вен.

Поражение сердца отмечают у подавляющего большинства больных с AL-типом амилоидоза и у части пациентов с ATTR-типом амилоидоза; для АА-типа амилоидоза поражение сердца не характерно. В результате замещения миокарда амилоидными массами развивается рестриктивная миокардиопатия.

Клинически определяют кардиомегалию, глухость сердечных тонов, рано развивается сердечная недостаточность (у 22% больных уже в дебюте болезни), которая быстро прогрессирует и почти у 50% пациентов наряду с аритмиями бывает причиной смерти. Особенность сердечной недостаточности при первичном AL-амилоидозе — её рефрактерность к терапии.

Нарушения ритма и проводимости при AL-типе амилоидоза многообразны: мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, различные блокады и синдром слабости синусового узла. Вследствие отложения амилоида в коронарных артериях возможно развитие инфаркта миокарда, обнаруживаемого на аутопсии у 6% больных. Амилоидные отложения в клапанных структурах симулируют картину клапанного порока.

Основным признаком амилоидоза сердца на ЭКГ бывает снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*. Описан инфарктоподобный тип ЭКГ.

Наиболее адекватным методом диагностики амилоидной кардиомиопатии считают ЭхоКГ, с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков, дилатацию предсердий, утолщение клапанов с регургитацией крови, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции миокарда. Для диагностики амилоидоза сердца также возможно проведение сцинтиграфии миокарда с изотопом

технеция, меченного пирофосфатом, но она не имеет преимуществ перед ЭхоКГ.

Серьёзный прогностически значимый симптомом при AL-типе амилоидоза — **ортостатическая артериальная гипотензия**, которую наблюдают у 11% больных уже в момент установления диагноза. Обычно этот симптом связан с поражением вегетативной нервной системы и в тяжёлых случаях сопровождается синкопальными состояниями. Артериальная гипотензия бывает также у больных с AA-типом амилоидоза, но в этом случае её связывают чаще с надпочечниковой недостаточностью вследствие отложения амилоида в надпочечниках.

Поражение дыхательной системы возникает при первичном амилоидозе примерно у 50% больных, а при вторичном — у 10–14%. В большинстве случаев оно протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. При AL-типе амилоидоза одним из ранних признаков болезни может быть охриплость или изменение тембра голоса вследствие отложения амилоида в голосовых связках, опережающего его появление в дистальных отделах дыхательных путей. В лёгких амилоид откладывается преимущественно в альвеолярных перегородках (что приводит к появлению одышки и кашля) и стенках сосудов. Описаны также ателектазы и инфильтраты в лёгких. Рентгенологическая картина неспецифична, смерть от прогрессирующей дыхательной недостаточности наступает редко.

Поражение органов пищеварения наблюдают при амилоидозе в 70% случаев. У 25% больных с первичным AL-амилоидозом отмечают *амилоидное поражение пищевода*, проявляющееся преимущественно дисфагией, которая может быть одним из ранних симптомов заболевания.

Поражение желудка и кишечника заключается в изъязвлении и перфорации их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоидных масс. У больных с преимущественным поражением толстой кишки возможно появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит.

Частым желудочно-кишечным проявлением AL-амилоидоза, отмечаемым почти у 25% пациентов, бывает *тяжёлая моторная диарея* со вторичным нарушением всасывания. Причиной тяжёлой диареи при этом наряду с инфильтрацией кишечной стенки, в том числе и ворсин, амилоидом у больных с AL-типом амилоидоза является автономная (вегетативная) дисфункция, истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4–5% больных. При AA-типе амилоидоза тяжёлая диарея также возможна; иногда она может быть единственным клиническим проявлением амилоидоза.

Поражение печени при AA- и AL-типах амилоидоза наблюдают практически в 100% случаев, при этом обычно отмечают увеличение печени и 3–4-кратное повышение γ-глютамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Тяжёлое поражение печени с выраженной гепатомегалией и развёрнутыми признаками тяжёлого холестаза отмечают значительно реже (у 15–25% больных); оно более характерно для AL-амилоидоза. При этом, несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени обычно остаётся сохранной. Редким признаком амилоидоза печени бывает внутрипечёночная портальная гипертензия, которая сочетается с выраженной желтухой, холеста-

зом, печёночной недостаточностью и свидетельствует о далеко зашедшем поражении с риском пищеводного кровотечения, печёночной комы. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжёлые спонтанные внутрипечёночные кровотечения.

Увеличение селезёнки, обусловленное амилоидным поражением, возникает у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени. Спленомегалия может сопровождаться функциональным гипоспленизмом, что приводит к тромбоцитозу. Редким проявлением амилоидоза селезёнки бывает её спонтанный разрыв.

Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической невропатии и вегетативной дисфункции, отмечают у 17% больных с AL-типом амилоидоза и у пациентов с семейной амилоидной невропатией разных типов (ATTR, AApoA1 и др.). Клиническая картина невропатии при всех типах амилоидоза практически одинакова, поскольку обусловлена сходными процессами, в первую очередь дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов.

В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают главным образом сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной, позже вибрационной и позиционной чувствительности, затем присоединяются двигательные нарушения. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних.

Автономные дисфункции часто манифестируют ортостатической артериальной гипотензией (см. выше), иногда обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией.

У 20% больных с AL-типом амилоидоза, у большинства пациентов с диализным амилоидозом, у части больных с ATTR выявляют синдром запястного канала, обусловленной сдавлением срединного нерва амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I–III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара. К особенностям синдрома запястного канала при диализном амилоидозе относят его преимущественное развитие на той руке, где сформирована фистула, а также усиление болей во время процедуры гемодиализа, возможно, в результате развития феномена обкрадывания, индуцированного фистулой, что приводит к ишемии срединного нерва.

Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных первичным амилоидозом и, более редко, у больных с AA-типом. Характерно разнообразие проявлений, наиболее частыми из которых бывают параорбитальные геморрагии (патогномоничны для AL-амилоидоза), возникающие при малейшем напряжении. Описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания. Нередко наблюдают индурацию кожи, аналогичную склеродермической. Редкий вариант поражения кожи при AL-типе амилоидоза — нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения.

Поражение опорно-двигательного аппарата характерно для пациентов с диализным амилоидозом и редко (в 5–10% случаев) возникает у больных

с AL-типом (исключая костные изменения при миеломной болезни). При этом характер тканевого отложения амилоида сходен: амилоид откладывается в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах.

При диализном амилоидозе наиболее часто отмечают триаду признаков: плечелопаточный периартрит, синдром запястного канала и поражение сухожильных влагалищ сгибателей кисти, приводящее к развитию сгибательных контрактур пальцев. Кроме них характерно развитие кистозного поражения костей из-за отложения амилоида. Типичны амилоидные кисты в костях запястья и головках трубчатых костей. Со временем эти отложения увеличиваются в размерах, становясь причиной патологических переломов.

Частым признаком диализного амилоидоза бывает также деструктивная спондилоартропатия в результате амилоидного поражения межпозвонковых дисков, преимущественно в шейном отделе позвоночника.

Амилоидные отложения в мышцах чаще наблюдают при первичном амилоидозе. Они проявляются псевдогипертрофией или атрофией мышц, затрудняющими движения, мышечными болями.

Макроглоссия — патогномоничный симптом AL-типа амилоидоза, отмечаемый примерно у 20% пациентов, нередко сочетается с псевдогипертрофией других групп поперечнополосатой мускулатуры и обусловлена выраженной инфильтрацией мышц амилоидом. В тяжёлых случаях макроглоссия затрудняет не только приём пищи и речь, но и приводит к обструкции дыхательных путей. При AA-амилоидозе она не развивается.

Среди других органных нарушений при амилоидозе известны поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза (AL-тип амилоидоза), надпочечников с появлением симптомов их недостаточности (чаще при AA-типе амилоидоза), экзокринных желёз, приводящее к возникновению сухого синдрома, лимфаденопатия. Редко (описано при AL- и ATTR-типах амилоидоза) встречается поражение глаз.

Осмотр и данные физического обследования

Данные осмотра существенно различаются у больных с разными типами амилоидоза.

При вторичном AA-амилоидозе 80% больных обращаются к врачу в период возникновения НС различной степени тяжести. Основная жалоба таких больных — отёки различной выраженности и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания — ревматоидного артрита, остеомиелита, периодической болезни и др.

Наиболее тяжёлая и разнообразная клиническая картина характерна для AL-амилоидоза. Основные жалобы — одышка различной степени, явления ортостатизма, синкопальные состояния, обусловленные сочетанием амилоидоза сердца и ортостатической гипотензии; обычно у больных наблюдают отёки, обусловленные НС и в меньшей степени — недостаточностью кровообращения. Характерна выраженная потеря массы тела (9–18 кг) из-за нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией. Другая причина снижения массы тела — моторная диарея, наблюдающаяся у 25% больных вследствие амилоидного поражения нервных сплетений кишечника, реже (4–5%) из-за истинного синдрома нарушенного всасывания. При осмотре больных обычно выявляют увели-

чение печени и(или) селезёнки. Печень плотная, безболезненная, с ровным краем, нередко гигантская.

Специфичный признак, отличающий AL-амилоидоз от других типов, — макроглоссия и псевдогипертрофия периферических мышц. Инфильтрация амилоидом языка и подъязычной области вызывает резкое увеличение его. Он может не умещаться в ротовой полости; нарушаются жевательная и речевая функции, больные часто попёрхиваются; речь становится нечленораздельной. В отличие от амилоидной макроглоссии, увеличение языка при гипотиреозе и анемиях обусловлено отёком межуточной ткани и, следовательно, не сопровождается значительным уплотнением ткани языка и не нарушает его функцию. Инфильтрация амилоидом мышц сопровождается их псевдогипертрофией — усиленным мышечным рельефом при значительном снижении мышечной силы.

Ещё один специфичный для AL-типа амилоидоза симптомом — периорбитальная геморрагия, обычно провоцируемая кашлем, натуживанием, которую сравнивают с «глазами енота» или геморрагическими «очками». Геморрагии в дальнейшем прогрессируют, возникают при трении кожи, бритье, пальпации живота, охватывают значительные участки тела и провоцируют формирование трофических нарушений на коже, вплоть до пролежней.

Клинические проявления других типов амилоидоза зависят от основной локализации амилоидных депозитов и их распространённости, иногда значительной, при этом клиническая картина может напоминать проявления AL-амилоидоза.

Лабораторные исследования

При клиническом исследовании крови отмечают стойкое и значительное увеличение СОЭ, нередко уже в ранних стадиях заболевания. Анемия — редкий симптом амилоидоза, развивающийся преимущественно у больных с ХПН. Почти у половины больных с AA- и AL-типами амилоидоза обнаруживают тромбоцитоз, который наряду с появлением в циркуляции эритроцитов с тельцами Жолли рассматривают как проявление функционального гипоспленизма в результате амилоидного поражения селезёнки.

Почти у 90% больных с AL-типом амилоидоза в крови выявляют моноклональный иммуноглобулин (М-градиент) при обычном электрофорезе; более информативно применение иммуноэлектрофореза с иммунофиксацией. Концентрация М-градиента у больных с первичным AL-амилоидозом не достигает величин, свойственных миеломной болезни (≥30 г/л в крови и 2,5 г/сут в моче). Для AL-типа амилоидоза характерно наличие белка Бенс–Джонса в моче, наиболее точным методом определения которого является иммуноэлектрофорез с применением иммунофиксации. Разработан также метод определения свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в крови, наиболее пригодный не только для высокочувствительной диагностики М-градиента, но также мониторирования течения болезни и эффективности лечения.

Кроме иммунофоретического выявления моноклональной гаммапатии всем больным с AL-типом амилоидоза с целью выявления плазмоклеточной дискразии — причины этого типа амилоидоза, проводят исследование миелограммы: при первичном амилоидозе количество плазматических кле-

ток составляет в среднем 5%, однако у 20% больных оно превышает 10%; при амилоидозе, ассоциированном с миеломной болезнью, среднее количество плазматических клеток превышает 15%.

Инструментальные исследования

Предполагаемый на основании клинических и лабораторных данных амилоидоз необходимо подтвердить морфологически обнаружением амилоида в биоптатах тканей.

При подозрении на AL-тип амилоидоза производят пункцию и/или трепанобиопсию костного мозга. Подсчёт плазматических клеток и окраска на амилоид способствуют дифференциации первичного и ассоциированного с миеломой вариантов AL-типа амилоидоза и, кроме того, диагностике самого амилоидоза. Положительный результат исследования костного мозга на амилоид отмечают у 60% больных с AL-типом амилоидоза.

Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки, при которой выявляют амилоид в 80% случаев AL-типа амилоидоза. К преимуществам этой процедуры кроме информативности относят также редкость развития кровотечений, что позволяет использовать этот метод у больных с нарушениями свёртывания крови (больные с первичным амилоидозом нередко имеют дефицит X-фактора свёртывания, при котором могут развиться геморрагии).

Наиболее часто для диагностики разных типов амилоидоза проводят биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени. Биопсия слизистого и подслизистого слоя прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных, а биопсия почки — практически в 100% случаев. У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид подвергают ткань, удалённую при его декомпрессии.

Биопсийный материал для выявления амилоида необходимо окрашивать конго красным. При световой микроскопии амилоид выглядит как аморфная эозинофильная масса розового или оранжевого цвета, а при микроскопии в поляризованном свете обнаруживают яблочно-зелёное свечение этих участков, что обусловлено феноменом двойного лучепреломления. Окраска тиофлавином Т, при которой определяют светло-зелёную флюоресценцию, более чувствительна, но менее специфична, в связи с чем для более точной диагностики амилоидоза рекомендуют применять оба окрасочных метода.

Современная морфологическая диагностика амилоидоза включает не только обнаружение, но и типирование амилоида, поскольку его тип определяет терапевтическую тактику. Для типирования наиболее часто применяют пробу с перманганатом калия. При обработке окрашенных Конго красным препаратов 5% раствором перманганата калия AA-тип амилоида теряет окраску и утрачивает свойство двойного лучепреломления, тогда как AL-тип амилоида сохраняет их. Использование щелочного гуанидина позволяет дифференцировать AA- и AL-типы амилоидоза по времени исчезновения окраски конго рот-позитивных препаратов после их обработки щелочным гуанидином — в течение 30 мин (AA-тип) или 1–2 ч (не AA-тип). Однако окрасочные методы недостаточно надёжны в установлении типа амилоида.

Наиболее эффективным методом типирования амилоида считают иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические АТ против АА-белка, лёгких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β_2-микроглобулина).

Ценным методом оценки отложений амилоида *in vivo* является радиоизотопная сцинтиграфия с меченным ^{123}I сывороточным Р-компонентом. Метод позволяет проводить мониторинг распределения и объёма амилоида в органах и тканях на всех этапах развития болезни, в том числе и в процессе лечения. Принцип метода основан на том, что меченный сывороточный компонент Р специфически и обратимо связывается со всеми типами амилоидных фибрилл и включается в состав отложений амилоида в количестве, пропорциональном их объёму, что визуализируют на серии сцинтиграмм. У больных с диализным амилоидозом альтернативным сцинтиграфическим методом считают использование меченого радиоизотопами β_2-микроглобулина.

ЛЕЧЕНИЕ

По современным представлениям, цель терапии любого типа амилоидоза — уменьшение количества белков-предшественников (или, если возможно, их удаление) с целью замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение некоторых агрессивных лекарственных режимов или других радикальных мер (химиотерапия высоких доз с последующей пересадкой аутологичных стволовых клеток у больных с AL-амилоидозом). Клиническое улучшение, которое может быть достигнуто с помощью этих видов лечения, заключается в стабилизации или восстановлении функции жизненно важных органов, а также в предотвращении дальнейшей генерализации процесса, что увеличивает продолжительность жизни больных. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях, что в настоящее время можно оценить, применяя радиоизотопную сцинтиграфию с сывороточным Р-компонентом. Кроме основных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной недостаточности кровообращения, аритмий, отёчного синдрома, коррекцию артериальной гипотензии или гипертензии.

Лечение АА-типа амилоидоза

Цель терапии вторичного амилоидоза — подавление продукции белка-предшественника SAA, чего достигают лечением хронического воспаления, в том числе и хирургическим путём (секвестрэктомия при остеомиелите, удаление доли лёгкого при бронхоэктатической болезни), опухоли, туберкулёза. Особое значение в настоящее время придают лечению ревматоидного артрита, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. При базисной терапии ревматоидного артрита цитостатическими ЛС: метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом, — назначаемыми на длительный срок (более 12 мес), амилоидоз развивается реже. У пациентов с уже развившимся амилоидозом лечение цитостатиками позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амило-

идной нефропатии. В результате этой терапии отмечают снижение протеинурии, купирование НС, стабилизацию функций почек. У части пациентов удаётся предотвратить развитие ХПН или замедлить её прогрессирование, что существенно улучшает прогноз. Контроль эффективности лечения цитостатиками — нормализация концентрации С-реактивного белка в крови. Перспективным методом лечения, способным вытеснить традиционные цитостатики, считают применение ингибиторов ФНО-α.

Средство выбора для лечения АА-амилоидоза при периодической болезни — колхицин. При его постоянном приёме можно полностью прекратить рецидивирование приступов у большинства больных и обеспечить профилактику развития амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный (возможно, пожизненный) приём колхицина в дозе 1,8–2 мг/сут приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации НС, уменьшении или исчезновении протеинурии у больных с нормальной функцией почек. При наличии ХПН начальную дозу колхицина уменьшают в зависимости от величины клубочковой фильтрации, хотя в случае снижения концентрации креатинина в крови возможно повышение дозы до стандартной. Колхицин также предотвращает рецидив амилоидоза в трансплантированной почке. Больные хорошо переносят этот препарат. При диспепсии (наиболее частом побочном эффекте колхицина) нет необходимости в отмене средства: она, как правило, исчезает самостоятельно или при назначении ферментных препаратов. Пожизненный приём колхицина безопасен. Антиамилоидный эффект колхицина основан на его способности в эксперименте подавлять острофазовый синтез белка-предшественника SAA, блокировать образование амилоидускоряющего фактора, что тормозит образование фибрилл амилоида. Если эффективность колхицина при амилоидозе в рамках периодической болезни не вызывает сомнений, то имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о его успешном применении у больных вторичным амилоидозом. Предположение о том, что препарат можно эффективно использовать для лечения АА-типа амилоидоза в целом, пока не доказано. Кроме колхицина, при АА-амилоидозе применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений. Однако использование его в высоких дозах (не менее 10 г/сут), необходимых для успешного лечения, ограничено из-за крайне неприятного запаха, который исходит от больных при его приёме. Современным препаратом, направленным на резорбцию амилоида, является фибриллекс; его применение оправдано в качестве дополнения к основной терапии предрасполагающего заболевания или лечению колхицином.

Лечение AL-типа амилоидоза

При AL-типе амилоидоза, как и при миеломной болезни, цель лечения — подавление пролиферации или полная эрадикация клона плазматических клеток для уменьшения продукции лёгких цепей иммуноглобулинов. Этого достигают при назначении мелфалана в сочетании с преднизолоном. Лечение продолжают 12–24 мес 4–7-дневными курсами с интервалом 4–6 нед. Доза мелфалана составляет 0,15–0,25 мг/кг массы тела в сутки, преднизолона — 0,8 мг/кг массы тела в сутки. У больных с ХПН (СКФ менее 40 мл/мин) дозу мелфалана уменьшают на 50%. При наличии признаков прогрессирования амилоидоза через 3 мес лечения терапию необходимо

прекратить. Несомненным показателем эффективности терапии через 12–24 мес считают уменьшение протеинурии на 50% без нарушения функций почек, нормализацию повышенной до начала лечения концентрации креатинина в крови, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения, а также уменьшение на 50% содержания моноклонального иммуноглобулина в крови и моче. Однако длительное (не менее 12 мес) лечение можно провести не у всех больных, поскольку прогрессирование болезни может опережать положительный эффект мелфалана: он обладает миелотоксическими свойствами, что может привести к развитию лейкемии или миелодисплазии. Терапия мелфаланом и преднизолоном по указанной схеме позволяет избежать миелотоксичности мелфалана: положительного эффекта достигают у 18% больных, причём лучшие результаты отмечают при НС без нарушения функций почек и недостаточности кровообращения. Продолжительность жизни пациентов, у которых развился положительный ответ на лечение, составляет в среднем 89 мес.

В последнее время при AL-амилоидозе (не только в рамках миеломной болезни, но и при первичном амилоидозе) всё чаще применяют более агрессивные схемы полихимиотерапии с включением винкристина, доксорубицина, циклофосфана, мелфалана, дексаметазона в разных комбинациях. Последние исследования свидетельствуют о большей эффективности химиотерапии высоких доз. Так, R.L. Comenzo и соавт. в 1996 г. опубликовали предварительные результаты лечения 5 больных AL-амилоидозом внутривенными вливаниями мелфалана в дозе 200 мг/м^2 поверхности тела с последующим введением аутологичных стволовых клеток (CD34$^+$) крови. Аутологичные стволовые клетки получают методом лейкафереза крови больного после предварительной их мобилизации из костного мозга под влиянием введённого извне гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Однако тяжёлый агранулоцитоз и другие осложнения этой терапии существенно ограничивают применение терапии сверхвысокими дозами мелфалана, в частности, у больных с недостаточностью кровообращения. Низкие показатели выживаемости больных AL-амилоидозом не позволяют с определённостью оценить эффективность этих схем. Применение колхицина для лечения AL-типа амилоидоза оказалось неэффективным.

Лечение диализного амилоидоза

Цель лечения — уменьшение количества белка-предшественника путём увеличения клиренса β_2-микроглобулина при проведении современных методов очищения крови: высокопоточного гемодиализа на синтетических мембранах, позволяющего улучшить абсорбцию β_2-микроглобулина, гемофильтрации, иммуносорбции. При этих методах можно снизить концентрацию белка-предшественника примерно на 33%, что позволяет отсрочить или затормозить развитие диализного амилоидоза. Однако единственным по-настоящему эффективным способом лечения остаётся трансплантация почки. После неё содержание β_2-микроглобулина снижается до нормальных значений, что сопровождается быстрым исчезновением клинических признаков амилоидоза, хотя отложения амилоида в костях сохраняются долгие годы. Редукция симптомов заболевания, по-видимому, связана с противовоспалительным действием иммуносупрессивной терапии после трансплантации и, в меньшей степени, с прекращением процедур гемодиализа.

Лечение наследственной амилоидной нейропатии

Средство выбора лечения ATTR-типа амилоидоза — трансплантация печени, при которой удаётся удалить источник синтеза амилоидогенного предшественника. После этой операции, если отсутствуют признаки далеко зашедшей невропатии, пациента можно считать практически излеченным.

Заместительная почечная терапия

Поскольку ХПН — одна из основных причин смерти больных системным амилоидозом, проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от его типа, сопоставима с выживаемостью больных другими системными заболеваниями и СД. При этом хорошую и удовлетворительную реабилитацию отмечают у 60% пациентов с AA- и AL-типами болезни. Поражение сердца и сосудов бывает основной причиной смерти больных амилоидозом при проведении гемодиализа. Постоянный амбулаторный ПД имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, поскольку нет необходимости в постоянном сосудистом доступе, не возникает артериальной гипотензии во время процедуры диализа, а у больных с AL-типом амилоидоза во время процедуры возможно удаление лёгких цепей иммуноглобулинов. Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах системного амилоидоза. Пятилетняя выживаемость больных и трансплантата составляют 65 и 62% соответственно и сопоставима с соответствующими показателями в других группах больных с ХПН.

Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он становится причиной потери трансплантата всего у 2–3% пациентов.

ПРОГНОЗ

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания.

При AL-типе амилоидоза прогноз наиболее серьёзен. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных с этим типом амилоидоза составляет лишь 13,2 мес, 5-летняя выживаемость — 7%, 10-летняя — всего 1%. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 мес) и ортостатической артериальной гипотензией (8 мес). Продолжительность жизни больных с НС составляет в среднем 16 мес. При наличии миеломной болезни прогноз AL-типа амилоидоза ухудшается, продолжительность жизни пациентов укорачивается (5 мес). Наиболее частые причины смерти больных с AL-типом амилоидоза — сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%). Несмотря на то что смерть от уремии отмечают значительно реже, чем от

кардиальных причин, ХПН разной степени выраженности регистрируют более чем у 60% умерших.

При АА-типе амилоидоза прогноз более благоприятен, зависит главным образом от характера предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Средняя продолжительность жизни больных с этим типом амилоидоза от момента верификации диагноза составляет 30–60 мес (больше при вторичном амилоидозе, меньше при амилоидозе в рамках периодической болезни). Эффективное лечение предрасполагающих заболеваний, в том числе полное излечение туберкулёза или хронических нагноений, у многих больных приводит к исчезновению или уменьшению клинических проявлений амилоидоза, улучшая прогноз; реже амилоидоз продолжает прогрессировать, но более медленными темпами. Эффективная терапия ревматоидного артрита позволяет продлить течение амилоидной нефропатии, замедляя наступление ХПН. Основная причина смерти больных с АА-типом амилоидоза — почечная недостаточность.

Амилоидная нефропатия, как и амилоидоз в целом, имеет прогрессирующее течение. При её естественной эволюции у больных с АА-типом амилоидоза продолжительность протеинурической стадии составляет в среднем 3–4 года, стадии НС — 2,5 года и стадии ХПН — 1–2 года. Прогноз амилоидоза почек по сравнению с другими гломерулярными болезнями, в том числе с ДН, считают наихудшим, за исключением лишь БПГН.

Глава 14
Канальцевые дисфункции

Нефропатии, характеризующиеся преимущественно нарушением транспортных процессов, как правило, при сохранной фильтрационной функции почек, называются канальцевыми дисфункциями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большая часть канальцевых дисфункций — первичные, генетически детерминированные; симптомы их развиваются обычно уже в детском возрасте. Генетически детерминированные канальцевые дисфункции обусловлены мутациями, вызывающими изменения структуры мембранных белков-переносчиков, функциональную недостаточность мембранных белков и изменения чувствительности клеток канальцевого эпителия к действию гормонов.

Однако при некоторых заболеваниях наблюдают вторичные канальцевые дисфункции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Глюкозурия.
- Аминоацидурии:
  - аминоацидурии с экскрецией цистина или двухосновных аминокислот;
  - аминоацидурии с экскрецией нейтральных аминокислот;
  - иминоглицинурия и глицинурия;
  - аминоацидурии с экскрецией дикарбоновых аминокислот.
- Нарушения реабсорбции фосфатов.
- Почечный канальцевый ацидоз:
  - проксимальный;
  - дистальный.
- Синдром Фанкони.
- Почечный несахарный диабет.
- Канальцевые дисфункции с гипокалиемией.

Канальцевые дисфункции подразделяют по локализации — преимущественному вовлечению проксимального или дистального канальца.

При обозначении канальцевой дисфункции, как правило, называют вещество и/или ион, транспорт которого нарушен (изолированные глюкозурия, цистинурия).

ГЛЮКОЗУРИЯ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Увеличение экскреции глюкозы с мочой обусловлено разнообразными причинами (табл. 14-1). У здоровых лиц глюкозурия не выражена, её невозможно определить рутинными лабораторными методами, а увеличение выраженности глюкозурии, например, при проведении теста толерантности к глюкозе носит транзиторный характер.

Почечная глюкозурия часто является самостоятельным заболеванием; её, как правило, обнаруживают случайно; полиурию и полидипсию наблюдают крайне редко. Иногда почечной глюкозурии сопутствуют другие тубулопатии, в том числе в составе синдрома Фанкони (см. ниже).

Среди возможных причин почечных глюкозурий типов 1 и 2 обсуждают мутации одного из канальцевых белков-переносчиков, реабсорбирующих глюкозу вместе с двумя ионами натрия. Однако разграничение этих вариантов на генетическом уровне затруднительно, поскольку в одной семье диагностируют случаи почечной глюкозурии как 1-го, так и 2-го типа.

Выделяют три типа изолированной почечной глюкозурии.

- При почечной глюкозурии типа 1 наблюдают значительное снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах при относительно сохранных величинах клубочковой фильтрации. Коэффициент отношения максимальной реабсорбции глюкозы к СКФ у пациентов с почечной глюкозурией типа 1 снижен.
- Почечная глюкозурия типа 2 характеризуется значительным увеличением порога реабсорбции глюкозы эпителиоцитами проксимальных канальцев. Коэффициент отношения максимальной реабсорбции глюкозы к СКФ близок к нормальному.
- Крайне редко наблюдают почечную глюкозурию типа 0, при которой способность эпителиоцитов проксимальных канальцев реабсорбировать глюкозу полностью отсутствует. Развитие глюкозурии связывают с мутацией, обусловливающей отсутствие или значительный дефект, сопровождающийся полной утратой реабсорбирующей функции, канальцевых белков, транспортирующих глюкозу. У этих больных величины глюкозурии достигают особенно высоких цифр.

Существуют и более редкие варианты почечной глюкозурии. Описано сочетание почечной глюкозурии типа 1 с глицинурией и гиперфосфатурией; при этом другие признаки синдрома Фанкони, в том числе аминоацидурия, отсутствуют.

При комбинации почечной глюкозурии с глицинурией больные нередко страдают муковисцидозом. Считают, что этот вариант тубулопатии наследуют по аутосомно-доминантному типу.

Идентифицирована мутация, обусловливающая значительное снижение активности кишечного траспортёра для глюкозы и галактозы. Одновременно у этих больных обнаруживают нарушения реабсорбции глюкозы в канальцах, чаще сходные с почечной глюкозурией типа 2.

Почечную глюкозурию наблюдают у беременных. Развитие её обусловлено значительным физиологическим увеличением СКФ при относительно стабильных показателях максимальной реабсорбции глюкозы. Глюкозурия беременных носит транзиторный характер.

Таблица 14-1. Причины глюкозурии

Характер глюкозурии	Причины
Глюкозурия переполнения (при гипергликемии)	СД 1-го типа СД 2-го типа
Ятрогенная	ЛС (кортикостероиды) Инфузионные растворы (растворы декстрозы) Парентеральное питание
Почечная	Тип А Тип В Тип 0 Синдром Фанкони Нарушение всасывания глюкозы и галактозы в кишечнике (селективная мальабсорбция глюкозы и галактозы) Глюкозурия беременных
Другие виды	Внутричерепная гипертензия Гиперкатаболические состояния (обширные ожоги) Дисфункции эндокринных желёз Сепсис Злокачественные опухоли

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Почечную глюкозурию диагностируют по наличию глюкозы в моче натощак при нормальном уровне гликемии. Почечное происхождение глюкозурии подтверждают обнаружением глюкозы не менее чем в трёх порциях мочи и отсутствием изменений в гликемической кривой при проведении теста толерантности к глюкозе.

При почечной глюкозурии величина экскреции глюкозы с мочой варьирует от 500 мг/сут до 100 г/сут и более, у большинства пациентов она составляет 1—30 г/сут.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У беременных необходимо проводить дифференциальную диагностику глюкозурии с СД беременных.

Лечение

Лечение почечной глюкозурии предусматривает подбор сбалансированного рациона, содержащего достаточное количество углеводов. При полиурии для предупреждения потери калия рекомендуют употребление сухофруктов.

АМИНОАЦИДУРИИ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Реабсорбцию большинства аминокислот осуществляют эпителиоциты проксимальных канальцев, имеющие на апикальной мембране 5 основных

транспортёров. Кроме того, для некоторых аминокислот существуют и специфические переносчики.

Почечные аминоацидурии (табл. 14-2) развиваются при генетически детерминированной или, реже, приобретённой дисфункции соответствующего канальцевого транспортёра.

Непочечные аминоацидурии обусловлены стойким повышением содержания соответствующей аминокислоты в крови, что чаще всего наблюдают при наследственной недостаточности ферментов, обеспечивающих её метаболизм, и/или избыточном её образовании.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Аминоацидурии подразделяют на почечные и непочечные.

Таблица 14-2. Почечные аминоацидурии

Нарушение транспорта аминокислот	Заболевания
Цистин и двухосновные аминокислоты	«Классическая» цистинурия Изолированная гиперцистинурия Двухосновная аминоацидурия – тип 1 – тип 2 Лизинурия
Нейтральные аминокислоты	Болезнь Хартнупа Гистидинурия
Глицин и иминокислоты	Иминоглицинурия Глицинурия
Дикарбоновые аминокислоты	Дикарбоновые аминоацидурии

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Аминоацидурии с экскрецией цистина или двухосновных аминокислот

Цистинурия сочетается с увеличением экскреции двухосновных аминокислот или существует изолированно. Выделяют три типа цистинурии (табл. 14-3).

Таблица 14-3. Варианты цистинурии

Тип	Особенности	Проявления
I	Сочетается с отсутствием кишечного всасывания цистина и двухосновных аминокислот	Цистинурия только у гомозигот; у гетерозигот аминоацидурии нет
II	Сочетается с отсутствием кишечного всасывания цистина, но не двухосновных аминокислот	Аминоацидурия у гомо- и гетерозигот; у последних выраженность её меньше
III	Кишечное всасывание цистина и двухосновных аминокислот снижено	Аминоацидурия и у гомо-, и у гетерозигот

«Классическая» цистинурия — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и, как правило, сочетающееся с нарушением всасывания этой аминокислоты в кишечнике. Клиническое значение недостаточного всасывания цистина в кишечнике невелико.

Изолированную гиперцистинурию, не сочетающуюся с увеличением экскреции двухосновных аминокислот, наблюдают крайне редко. Как правило, у этих больных семейный анамнез не отягощён.

Клинические симптомы цистинурии зависят от интенсивности нефролитиаза. У больных цистинурией наблюдают почечные колики, гематурию, склонность к инфекциям мочевых путей. Обструкция мочеточника возникает нечасто, преимущественно у мужчин. При двустороннем характере цистинового нефролитиаза иногда развивается почечная недостаточность.

Описаны 2 типа изолированной двухосновной аминоацидурии без цистинурии. Тип 1 характеризуется повышенной экскрецией аргинина, лизина и орнитина. Заболевание наследуют по аутосомно-рецессивному типу, дисфункция почечных канальцев сочетается с нарушением всасывания двухосновных аминокислот в кишечнике. Потребление большого количества белка пациентами с этим заболеванием приводит к увеличению содержания в крови ионов аммония и тяжёлому алкалозу, сопровождающемуся рвотой, слабостью, нарушением сознания.

При изолированной двухосновной аминоацидурии типа 2 экскреция аргинина, лизина и орнитина также повышена, однако эпизодов гипераммониемии не наблюдают.

Изолированную лизинурию диагностируют крайне редко. Этот вариант канальцевой дисфункции всегда сочетается с умственной отсталостью.

Аминоацидурии с экскрецией нейтральных аминокислот представлены болезнью Хартнупа и гистидинурией.

Болезнь Хартнупа названа по фамилии английской семьи, в которой это заболевание было впервые описано. В основе болезни Хартнупа лежит недостаточность канальцевого транспортёра нейтральных аминокислот. Реабсорбируется менее половины от профильтрованных аланина, аспарагина, глутамина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина. Реабсорбция гистидина нарушена полностью. Всасывание нейтральных аминокислот в кишечнике при болезни Хартнупа также нарушено.

Клиническая картина болезни Хартнупа представлена в основном симптомами, связанными с дефицитом никотинамида, образующегося преимущественно из триптофана. Характерны фотодерматит (типа пеллагры), мозжечковая атаксия, эмоциональная лабильность, иногда — задержка умственного развития.

Описаны единичные наблюдения изолированной гистидинурии. У всех больных диагностировали нарушение всасывания этой аминокислоты в кишечнике и умственную отсталость.

Иминоглицинурия и глицинурия. Иминоглицинурия — аутосомно-рецессивная канальцевая дисфункция, характеризующаяся увеличением экскреции пролина, гидроксипролина и глицина. Как правило, протекает бессимптомно.

Изолированная глицинурия также представляет собой доброкачественное состояние, по-видимому, наследующееся по аутосомно-доминантному типу. Иногда наблюдают нефролитиаз.

Аминоацидурии с экскрецией дикарбоновых аминокислот. Увеличение экскреции дикарбоновых аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой) наблюдают крайне редко, протекает оно бессимптомно. Описаны сочетания этой канальцевой дисфункции с гипотиреозом и умственной отсталостью, однако связь их не установлена.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз цистинурии подтверждают обнаружением кристаллов цистина в моче. Для скрининга используют качественный колориметрический цианид-нитропруссидовый тест.

Диагноз болезни Хартнупа подтверждают исследованием содержания нейтральных аминокислот в моче с помощью хроматографии.

Лечение

Лечение цистинурии подразумевает снижение концентрации цистина в моче и увеличение его растворимости. Рекомендуют постоянное подщелачивание мочи (целевой pH > 7,5) и приём большого количества жидкости (4–10 л/сут).

Целесообразность использования пеницилламина при цистинурии обусловлена его способностью образовывать с цистином хорошо растворимый дисульфидный комплекс. Пеницилламин назначают в дозировке 30 мг/(кг×сут), у взрослых, при необходимости, дозировку увеличивают до 2 г/сут. У больных, принимающих пеницилламин, необходимо мониторировать величины экскреции белков с мочой в связи с риском развития мембранозной нефропатии с НС.

Больным цистинурией показано ограничение потребления поваренной соли. При развитии цистинового нефролитиаза используют общепринятые хирургические методы лечения.

Больным при изолированной двухосновной аминоацидурии без цистинурии рекомендуют соблюдать диету со сниженным содержанием белка.

Для лечения болезни Хартнупа назначают никотинамид.

НАРУШЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ ФОСФАТОВ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) развивается вследствие уменьшения реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах. Эту канальцевую дисфункцию наблюдают изолированно, тип наследования доминантный, сцепленный с Х-хромосомой. Кроме того, фосфат-диабет — один из компонентов синдрома Фанкони (см. ниже).

Паранеопластический фосфат-диабет обусловлен продукцией паратгормонподобного фактора опухолевыми клетками.

Диагностика

Один из маркёров, позволяющих заподозрить фосфат-диабет, — неэффективность стандартных дозировок витамина D (2000–5000 МЕ/сут) у

ребёнка, страдающего рахитом. Вместе с тем термин «витамин D-резистентный рахит», ранее использовавшийся для обозначения фосфат-диабета, не вполне корректен.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гипофосфатемию обнаруживают уже у новорожденного. На 1–2-м году жизни развиваются клинические симптомы заболевания: задержка роста, выраженные деформации нижних конечностей. Мышечная слабость выражена умеренно или отсутствует. Характерны непропорционально короткие конечности. У взрослых постепенно развивается остеомаляция.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных гипофосфатемическим рахитом обнаруживают гиперфосфатурию и гипофосфатемию. Содержание паратгормона в крови не изменено или повышено. У части больных чувствительность канальцевых эпителиоцитов к паратгормону снижена. Иногда увеличена активность щелочной фосфатазы. Гипокальциемию наблюдают у пациентов, леченных неадекватными дозировками препаратов фосфора.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При рентгенологическом исследовании костей обнаруживают широкий метафиз, утолщение кортикального слоя трубчатых костей. Содержание кальция в костях, как правило, повышено.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При возникновении симптомов фосфат-диабета впервые у взрослого следует предполагать онкогенную гипофосфатемическую остеомаляцию. Этот вариант паранеопластического синдрома наблюдают при многих опухолях, в том числе кожи (множественные диспластические невусы).

Лечение

У большинства пациентов наступает клиническое улучшение при назначении больших дозировок эргокальциферола или колекальциферола. Кроме того, назначают препараты кальция, фосфора в высоких дозах. Подбор дозировки осуществляют индивидуально; предпочтительно — в специализированном стационаре.

При оперативном удалении опухоли симптомы паранеопластического фосфат-диабета полностью исчезают.

ПОЧЕЧНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ

Почечный канальцевый ацидоз — метаболический, СКФ, как правило, не изменена.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Проксимальный почечный канальцевый ацидоз формируется при снижении способности эпителиоцитов реабсорбировать бикарбонаты. Наблюда-

ют изолированный или в рамках синдрома Фанкони (первичного и вторичного, см. ниже) проксимальный почечный канальцевый ацидоз.

Изолированный проксимальный почечный канальцевый ацидоз обусловлен генетически детерминированным снижением активности карбоангидразы или связан с длительным приёмом ацетазоламида.

Дистальный почечный канальцевый ацидоз развивается при отсутствии секреции ионов водорода в просвет дистального канальца или увеличении их захвата эпителиоцитами этого сегмента нефрона. Другой механизм формирования — снижение доступности мочевых буферов, прежде всего ионов аммония, при уменьшении их образования или избыточном накоплении в интерстиции.

Возможно наследование дистального почечного канальцевого ацидоза по аутосомно-доминантному типу (синдром Олбрайта–Батлера).

При многих заболеваниях развивается вторичный дистальный почечный канальцевый ацидоз (табл. 14-4). Гиперкальциурия и гипокалиемия, как правило, не возникают.

Вторичный дистальный почечный канальцевый ацидоз наблюдают при:

- гипергаммаглобулинемии;
- криоглобулинемии;
- болезни и синдроме Шегрена;
- тиреоидитах;
- идиопатическом фиброзирующем альвеолите;
- первичном билиарном циррозе;
- СКВ;
- хроническом активном гепатите;
- первичном гиперпаратиреозе;
- интоксикации витамином D;
- болезни Вильсона–Коновалова;
- болезни Фабри;
- идиопатической гиперкальциурии;
- гипертиреозе;
- приёме лекарств (амфотерицина B);
- тубулоинтерстициальных нефропатиях (эндемической балканской нефропатии, обструктивной уропатии);
- нефропатии почечного трансплантата;
- кистозных болезнях почек (медуллярной губчатой почке, медуллярной кистозной болезни почек);
- наследственных заболеваниях (синдроме Элерса–Данлоса, серповидно-клеточной анемии).

Возможно развитие дистального почечного канальцевого ацидоза с гиперкалиемией. Большинство его вариантов связано с абсолютной или относительной недостаточностью альдостерона (см. табл. 14-4).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют проксимальный и дистальный варианты почечного канальцевого ацидоза.

Таблица14-4. Варианты дистального почечного канальцевого ацидоза с гиперкалиемией

Причина ацидоза	Заболевание
Дефицит минералокортикоидов	Комбинированная минерало- и глюкокортикостероидная недостаточность Аддисонова болезнь Двусторонняя адреналэктомия Деструкция ткани надпочечников (кровоизлияние, опухоль) Врождённые дефекты надпочечниковых ферментов Дефицит 21-гидроксилазы Дефицит 3b-гидроксидигидрогеназы Дефицит холестерол-монооксигеназы Изолированная недостаточность альдостерона Семейный дефицит метилоксидазы Хронический идиопатический гипоальдостеронизм Транзиторный гипоальдостеронизм детского возраста Лекарства (гепарин натрия, ингибиторы АПФ)
Гипоренинемический гипоальдостеронизм	ДН Тубулоинтерстициальные нефропатии Обструктивная уропатия Серповидно-клеточная анемия Нестероидные противовоспалительные препараты
Псевдогипоальдостеронизм	Первичный псевдогипоальдостеронизм Приём спиронолактона

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У взрослых изолированный проксимальный почечный канальцевый ацидоз часто протекает бессимптомно.

При дистальном почечном канальцевом ацидозе потери кальция с мочой часто сопровождаются рахитоподобными изменениями костей, возможны остеомаляция, патологические переломы. Щелочная реакция мочи при повышенной концентрации кальция в ней предрасполагает к кальциевому нефролитиазу.

Признаки синдрома Олбрайта–Батлера — отставание в росте, выраженная мышечная слабость, полиурия, рахит (у взрослых — остеомаляция), нефрокальциноз и нефролитиаз. Первые симптомы болезни, как правило, развиваются в раннем детском возрасте, однако описаны и случаи дебюта её у взрослых.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проксимальном почечном канальцевом ацидозе обнаруживают значительную бикарбонатурию, гиперхлоремический ацидоз, увеличение pH мочи.

В связи с увеличением экскреции натрия (в составе натрия бикарбоната) нередко развивается вторичный гиперальдостеронизм с гипокалиемией.

При дистальном почечном канальцевом ацидозе, помимо выраженного системного ацидоза, наблюдают значительное увеличение pH мочи, гипокалиемию, гиперкальциурию.

Для диагностики дистального почечного канальцевого ацидоза используют тест с хлоридом аммония или хлоридом кальция — pH мочи не ниже 6,0. При величинах pH <5,5 дистальный почечный канальцевый ацидоз следует исключить.

Лечение

При проксимальном почечном канальцевом ацидозе применяют большие дозировки натрия гидрокарбоната. Возможно также использование цитратных смесей. Приём натрия гидрокарбоната целесообразно сочетать с тиазидоподобными диуретиками, однако последние иногда усугубляют гипокалиемию — в этих случаях необходимо одновременное назначение препаратов калия.

Лечение дистального почечного канальцевого ацидоза заключается в назначении бикарбонатов. При гиперкалиемических вариантах назначают препараты минералокортикоидов и петлевые диуретики.

СИНДРОМ ФАНКОНИ

Синдром Фанкони (де Тони—Дебре—Фанкони) рассматривают как «большую» канальцевую дисфункцию, характеризующуюся нарушением реабсорбции большинства веществ и ионов (аминоацидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией, увеличением экскреции бикарбоната) и системными метаболическими изменениями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Фанкони — врождённый или развивается в рамках приобретённых заболеваний (см. раздел «Классификация»).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Идиопатический (первичный):
- наследственный (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой);
- спорадический;
- синдром Дента.

Вторичный.
- При врождённых нарушениях метаболизма или транспорта:
  - цистинозе;
  - тирозинемии типа I;
  - гликогенозе, тип XI;
  - галактоземии;
  - врождённой непереносимости фруктозы;
  - болезни Вильсона—Коновалова.
- При приобретённых заболеваниях:
  - парапротеинемиях (множественной миеломе, болезни лёгких цепей);

  - ❑ тубулоинтерстициальных нефропатиях;
  - ❑ НС;
  - ❑ нефропатии почечного трансплантата;
  - ❑ злокачественных опухолях (паранеопластический синдром).
- ■ При интоксикациях:
  - ❑ тяжёлыми металлами (ртутью, свинцом, кадмием, ураном);
  - ❑ органическими веществами (толуолом, малеиновой кислотой, лизолом);
  - ❑ лекарственными препаратами (препаратами платины, тетрациклином с истекшим сроком годности, гентамицином).
- ■ Тяжёлые ожоги.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина синдрома Фанкони разнообразна. У детей симптомы чаще напоминают фосфат-диабет (см. выше). У взрослых наблюдают полиурию, гипостенурию, мышечную слабость, боли в костях. Возможна артериальная гипертензия, при отсутствии лечения — формирование ХПН.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ■ Генерализованная аминоацидурия.
- ■ Проксимальный почечный канальцевый ацидоз с бикарбонатурией.
- ■ Фосфатурия, гипофосфатемия, фосфат-диабет.
- ■ Гипостенурия, полиурия.
- ■ Канальцевая протеинурия (β_2-микроглобулин, лёгкие цепи иммуноглобулинов, низкомолекулярные белки).
- ■ Гипокалиемия.
- ■ Гипокальциемия.
- ■ Гипонатриемия.
- ■ Гиперурикозурия.

Лечение

Лечение синдрома Фанкони направлено на коррекцию гипокалиемии, проксимального почечного канальцевого ацидоза, других электролитных нарушений. Терапию фосфат-диабета осуществляют согласно общим правилам. Больным с синдромом Фанкони следует рекомендовать обильное питьё.

При вторичном синдроме Фанкони признаки его уменьшаются или совсем исчезают при успешной терапии основного заболевания.

ПОЧЕЧНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Почечный несахарный диабет включает в себя полиурию, полидипсию и неспособность почек концентрировать мочу.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие почечного несахарного диабета обусловлено отсутствием чувствительности эпителиоцитов дистальных канальцев к аргинин-вазопрессину (антидиуретическому гормону), что в основном обусловлено мутацией

гена V_2-рецепторов аргинин-вазопрессина (Х-сцепленной формой). Кроме того, причиной выступает мутация гена, кодирующего водный канал, связанный с V_2-рецептором, — аквапорин-2 (аутосомно-рецессивная форма наследования).

Приобретённый почечный несахарный диабет развивается при многих заболеваниях (см. раздел «Классификация»).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Врождённый почечный несахарный диабет
- Мутации генов V_2-рецепторов антидиуретического гормона.
- Мутация гена аквапорина-2.

Приобретённый почечный несахарный диабет
- Лекарства:
  - препараты лития;
  - амфотерицин В.
- Никотин.
- Алкоголь.
- ХПН (особенно в исходе тубулоинтерстициальных нефритов и обструктивной уропатии).
- Серповидно-клеточная анемия.
- Амилоидоз.
- Болезнь и синдром Шегрена.
- Саркоидоз.
- Гиперкальциемия.
- Цистиноз.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичный почечный несахарный диабет диагностируют в первую неделю жизни. Наблюдают полиурию, многократную рвоту, судороги; часто развиваются выраженные дегидратация и гипонатриемия. У детей старшего возраста обнаруживают полиурию, никтурию, полидипсию.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характерны повышение концентраций натрия, хлоридов, мочевины. Типична гипостенурия: относительная плотность мочи не превышает 1005.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз почечного несахарного диабета подтверждают с помощью теста с вазопрессином. При почечном несахарном диабете его введение, в отличие от гипофизарной формы заболевания, не вызывает увеличения относительной плотности мочи и уменьшения её объёма.

Лечение

Больным неСД назначают гидрохлоротиазид, препараты калия, обильное питьё. Также оправданно ограниченное потребление натрия. Вторичный почечный несахарный диабет может быть полностью устранён лечением основного заболевания.

КАНАЛЬЦЕВЫЕ ДИСФУНКЦИИ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ

Термин *канальцевые дисфункции с гипокалиемией* объединяет синдром Барттера (включая вариант Гительмана), псевдогипоальдостеронизм (синдром Лиддла) и пренатальный гиперпростагландин Е-синдром. Последний у взрослых не наблюдают.

Синдром Барттера представляет собой генетически детерминированную канальцевую дисфункцию, проявляющуюся гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперурикемией и повышением активности ренина и альдостерона.

Отдельно выделяют вариант Гительмана: помимо названных признаков, отмечают также гипомагниемию и гипокальциурию.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время расшифрованы некоторые генетические механизмы синдрома Барттера и варианта Гительмана (табл. 14-5). Синдром Барттера наследуется по аутосомно-рецессивному, синдром Лиддла — по аутосомно-доминантному типу. Идентифицированы мутации, ответственные за развитие синдрома Лиддла (16p12.2–13.11 и 12p13.1).

Таблица 14-5. Варианты синдрома Барттера

Вариант	Локализация мутации	Продукт гена
Тип I (неонатальный)	NKCC2 (15q)	Фуросемид-, буметанидчувствительный Na^+-, K^+-, $2Cl^-$-транспортный белок восходящего колена петли Генле
Тип II	ROMK (11q24)	АТФ-зависимый белок калиевого канала
Тип III	CLKNKB (1p36)	Белок-транспортёр Cl^-
Вариант Гительмана	NCCT (16q13)	Тиазидчувствительный транспортёр Na^+ и Cl^-

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для синдрома Барттера, проявляющегося в раннем детском возрасте (неонатальный вариант), характерно тяжёлое течение с полиурией, дегидратацией, гипертермией, гиперкальциурией и ранним развитием кальциевого нефролитиаза.

Синдром Барттера, манифестировавший позднее (классический вариант), протекает более доброкачественно. Большинство пациентов начинают предъявлять жалобы в возрасте до 25 лет. Типичные симптомы — признаки гипокалиемии: мышечная слабость, парестезии, мышечные крампи вплоть до типичных судорог. При выраженной гипокалиемии возможно развитие рабдомиолиза, осложняющегося ОПН, однако подобные наблюдения редки. При синдроме Барттера АД остаётся нормальным, нередко наблюдают полиурию.

Вариант Гительмана часто впервые обнаруживают у взрослого человека. Гипомагниемия вызывает кальцификацию суставных хрящей, приводящую к постоянным артралгиям. Также наблюдают отложение кальция в склере и радужной оболочке глаза. Иногда развивается терминальная почечная недостаточность. У пациентов с вариантом Гительмана следует отдавать предпочтение постоянному амбулаторному перитонеальному диализу, сопряжённому с меньшим риском дальнейшего нарушения метаболизма электролитов.

Для синдрома Лиддла характерна выраженная артериальная гипертензия.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как при «классическом» синдроме Барттера, так и при варианте Гительмана отмечают значительное увеличение концентрации калия и хлоридов в моче.

При синдроме Лиддла наблюдают выраженное увеличение экскреции калия с одновременной задержкой натрия. Концентрация альдостерона в крови не изменена или снижена.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отличие от синдрома Барттера, при варианте Гительмана в биоптатах почечной ткани не обнаруживают гиперплазии юкстагломерулярного аппарата.

Лечение

При синдроме Барттера в связи с повышением активности простагландинов проводят лечение НПВС. При их назначении следует учитывать, что риск развития нефротоксического действия выше, чем в общей популяции.

Больным с псевдогипоальдостеронизмом назначают триамтерен или амилорид. Спиронолактон неэффективен; петлевые и тиазидоподобные диуретики противопоказаны из-за усугубления гипокалиемии. При развитии ТПН выполняют трансплантацию почки.

Глава 15
Тубулоинтерстициальные нефропатии

К тубулоинтерстициальным нефропатиям относят разнообразные заболевания почек, протекающие с первичным поражением преимущественно структур канальцев и интерстиция. Основными вариантами тубулоинтерстициальных нефропатий считают острый и хронический ТИН различного происхождения, поражение почек вследствие воздействия экологических факторов (свинца, лития), а также некоторые генетически обусловленные состояния (медуллярную кистозную болезнь). Некоторые варианты тубулоинтерстициальных нефропатий (например, анальгетическую, уратную) рассматривают отдельно в связи с их значительной распространённостью в популяции и возможностью эффективной профилактики.

Тубулоинтерстициальные воспаление и фиброз, как правило, обнаруживают и при хронических заболеваниях почек с первичным поражением клубочков, их интенсивность — один из основных факторов, определяющих темп ухудшения функций почек. Торможение процессов ремоделирования почечного тубулоинтерстиция рассматривают как один из наиболее эффективных методов замедления прогрессирования почечной недостаточности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины хронических тубулоинтерстициальных нефропатий разнообразны (табл. 15-1). Большинство из них вызывает развитие хронического или, значительно реже, острого интерстициального нефрита.

Таблица 15-1. Этиология тубулоинтерстициальных нефропатий

Группа	Наиболее распространённые причины
Лекарства	НПВС Химиотерапевтические агенты (препараты платины, нитрозомочевины) Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус) Антибиотики Средства традиционной медицины (китайские травы)
Факторы окружающей среды	Литий Свинец Ионизирующее излучение

Окончание табл. 15-1

Обменные нарушения	Нарушения обмена мочевой кислоты Эмболия кристаллами холестерина внутрипочечных артерий Гиперкальциемия Гипокалиемия Оксалурия
Системные заболевания	Болезнь и синдром Шегрена Криоглобулинемия Системные васкулиты Саркоидоз СКВ HBV- и HCV-инфекции
Инфекции и инвазии	Бактериальные Вирусные Паразитарные
Опухоли/заболевания системы крови	Серповидно-клеточная анемия Множественная миелома Болезнь лёгких цепей Лимфопролиферативные заболевания
Наследственные	Наследственный интерстициальный нефрит с кариомегалией Медуллярная губчатая почка
Различные	Балканская нефропатия Идиопатический ТИН

КЛАССИФИКАЦИЯ

ТИН:

- Острый ТИН.
  - Лекарственный острый ТИН.
  - Инфекционный острый ТИН.
  - Острый ТИН при системных заболеваниях.
  - Идиопатический острый ТИН.
- Хронический ТИН.
  - Хронический лекарственный ТИН:
    - анальгетическая нефропатия;
    - другие формы хронического лекарственного ТИН.
  - Хронический ТИН, обусловленный экологическими факторами:
    - литиевая нефропатия;
    - свинцовая нефропатия;
    - кадмиевая нефропатия;
    - радиационная нефропатия.
  - Хронический ТИН при системных заболеваниях.

Тубулоинтерстициальные нефропатии при обменных заболеваниях:

- Поражение почек при гиперкальциемии.
- Поражение почек при гипероксалурии.
- Поражение почек при нарушениях обмена мочевой кислоты.

Тубулоинтерстициальные нефропатии неустановленного происхождения:
- Эндемическая балканская нефропатия.
- Медуллярная губчатая почка.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ТИН — самая частая форма тубулоинтерстициальных нефропатий. По течению его подразделяют на острый и хронический.

Распространённость острого ТИН невелика, однако это заболевание нередко остаётся недиагностированным в связи с относительной неспецифичностью клинических симптомов (ОПН).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Острый ТИН характеризуется выраженными воспалительными изменениями структур почечного интерстиция с инфильтрацией преимущественно лимфоцитами (до 80% всех клеток), а также полиморфно-ядерными лейкоцитами, реже обнаруживают гранулёмы. В эпителии канальцев определяют отёк, дистрофию клеток, очаги их некроза. При иммуногистохимическом исследовании депозитов иммуноглобулинов в интерстиции, как правило, не находят.

Детальное знакомство с анамнезом позволяет установить причину острого ТИН (табл. 15-2). Более чем у 60% пациентов развитие заболевания обусловлено приёмом лекарственных препаратов. Вклад инфекционных агентов в развитие острого тубулоинтерстициального нефрита в настоящее время уменьшается.

Таблица 15-2. Причины острого тубулоинтерстициального нефрита

Группа	Наиболее распространённые причины
Лекарственные средства	Антибактериальные препараты Производные пенициллина, цефалоспорины, сульфаниламиды, рифампицин, ципрофлоксацин, эритромицин, ванкомицин Нестероидные противовоспалительные препараты Диуретики Тиазиды, фуросемид, триамтерен Ацикловир, аллопуринол, каптоприл, клофибрат, фенофибрат, H_2-блокаторы, омепразол, интерферон альфа, производные фенотиазина, варфарин Другие
Инфекции	Бактериальные: стрептококковые, бруцеллёз, легионеллёз, микоплазменные, сифилис, туберкулёз, риккетсиозы Вирусные: вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, хантавирусами, парвовирусом B19, ВИЧ Паразитарные инвазии: токсоплазмоз, лейшманиоз
Системные заболевания	Саркоидоз, СКВ, болезнь и синдром Шегрена
Различные	Идиопатический Ассоциированный с одно- или двусторонним увеитом

Острый ТИН развивается в ответ на большинство применяемых в настоящее время лекарственных препаратов, однако многие случаи можно отнести к трудно прогнозируемой индивидуальной непереносимости. Некоторые классы лекарственных веществ (антибактериальные препараты, НПВС) вызывают острый ТИН особенно часто.

Острый ТИН, обусловленный приёмом НПВС, как правило, развивается спустя годы после постоянного приёма этих препаратов. Группу риска составляют прежде всего пожилые пациенты. Механизмы развития протеинурии, часто достигающей нефротического уровня, изучены не полностью; среди наиболее вероятных называют прямое поражение структур клубочка.

Инфекции и паразитарные инвазии, выступающие главной причиной острого ТИН в детском возрасте, у взрослых играют существенно меньшую роль. Развитие инфекционного острого ТИН происходит при септических состояниях, иногда в интерстиции образуются микроабсцессы. Группа риска развития острого инфекционного ТИН — ВИЧ-инфицированные, пожилые, больные СД, а также получающие цитостатики или иммуносупрессоры.

Острый ТИН наблюдают при системных заболеваниях: болезни и синдроме Шегрена, СКВ, особенно часто — при саркоидозе.

Особый вариант острого ТИН, иногда с крайне быстрым ухудшением функций почек, характерен для эмболии внутрипочечных артерий кристаллами холестерина, отделившихся от детрита липидной сердцевины атеросклеротической бляшки, локализующейся в брюшной аорте или почечных артериях. Высвобождение холестериновых кристаллов в кровоток происходит при нарушении целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки при проведении эндоваскулярных вмешательств, в том числе ангиографических, а также при травмах и передозировке антикоагулянтов.

В тех случаях, когда причина острого ТИН не установлена, говорят об идиопатической форме заболевания. Особый вариант идиопатического ТИН описан в сочетании с острым увеитом (одно- или двусторонним). Заболевание чаще развивается у девочек-подростков, а также молодых женщин.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Хронический ТИН вызван разнообразными причинами, из которых наибольшее значение придают ЛС и обменным нарушениям. Как и острый ТИН, хронический нефрит существенно чаще наблюдают у пациентов пожилого и старческого возраста.

Причины хронического ТИН

- Лекарственные препараты:
  - НПВС и ненаркотические анальгетики;
  - 5-аминосалициловая кислота;
  - препараты лития;
  - иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус);
  - цитостатики (цисплатин);
  - диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, тиазиды);
  - средства традиционной медицины (китайские травы).
- Факторы окружающей среды:
  - литий;

- свинец;
- кадмий.

- Обменные нарушения:
  - нарушения обмена мочевой кислоты;
  - гиперкальциемия;
  - гипокалиемия;
  - гипероксалурия.
- Системные заболевания:
  - саркоидоз;
  - болезнь и синдром Шегрена.
- Другие:
  - балканская эндемическая нефропатия.

Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, в отличие от многих других вариантов хронических нефропатий, потенциально предотвратим. Большая часть его случаев связана с длительным приёмом НПВС и ненаркотических анальгетиков; для обозначения их используют термин анальгетическая нефропатия.

Развитие анальгетической нефропатии обусловлено хронической блокадой синтеза почечных простагландинов под действием НПВС и ненаркотических анальгетиков, сопровождающейся существенным ухудшением почечной гемодинамики с ишемией преимущественно тубулоинтерстициальных структур. Прогрессирующие тубулоинтерстициальные воспаление и фиброз приводят к необратимому ухудшению функций почек. Кроме того, характерная черта анальгетической нефропатии — кальцификация почечных сосочков. Выраженное канцерогенное действие приписывают N-гидроксилированным метаболитам фенацетина.

Риск анальгетической нефропатии повышен при длительном приёме препаратов в больших дозах. Большинство НПВС и ненаркотических анальгетиков отпускают без рецепта, что предрасполагает к их неконтролируемому приёму больными. Сочетание НПВС и ненаркотических анальгетиков с кофеином и кодеином вызывает развитие психической зависимости. Кроме того, пациенты с хроническими болевыми синдромами (остеоартрозом, синдромом болей в нижней части спины, мигренью) часто принимают препараты с профилактической целью, что приводит к существенному увеличению их дозировок.

Эпизод ухудшения функции почек при приёме антибиотиков пенициллинового ряда в анамнезе — относительное противопоказание к назначению цефалоспоринов в связи с определённой общностью их антигенной структуры. У больных, перенёсших острый ТИН, обусловленный НПВП, назначение этих препаратов в дальнейшем возможно, но дозы и продолжительность их приёма следует тщательно контролировать.

Длительный неконтролируемый приём тиазидоподобных и петлевых диуретиков, особенно в больших дозах (например, женщинами для уменьшения массы тела) приводит к развитию гиперкалиемии, сопровождающейся калийпенической нефропатией. Для хронического калийпенического ТИН характерно уменьшение почечного кровотока и СКФ, при длительном течении образуются кисты.

Развитие хронического лекарственного ТИН возможно также при назначении аминосалициловой кислоты и её производных, используемых для

лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, в том числе болезни Крона. Чаще болеют мужчины.

Хронический лекарственный ТИН возникает при приёме цитостатиков (препаратов платины), циклоспорина и такролимуса.

При употреблении некоторых китайских трав развивается поражение тубулоинтерстиция. Экскретируемый с мочой пул белков состоит как из альбумина, так и из низкомолекулярных белков, в норме реабсорбируемых эпителиоцитами канальцев; развивается глюкозурия. Аристолохиевая кислота, содержащаяся в этих травах, предрасполагает к развитию злокачественных опухолей мочевыводящих путей.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологическими факторами

Факторы окружающей среды, в том числе тяжёлые металлы, вызывают развитие хронического ТИН; наиболее распространены литиевая и свинцовая нефропатии.

Литиевая нефропатия

Развитие интоксикации литием происходит при накоплении солей этого вещества в окружающей среде, однако большинство случаев поражения почек связывают с длительным приёмом литийсодержащих лекарственных препаратов при лечении маниакально-депрессивного психоза.

Более чем у 50% больных, принимающих литийсодержащие препараты, развивается дистальный почечный канальцевый ацидоз вследствие нарушения секреции протонов в дистальных канальцах под действием лития. Литий непосредственно уменьшает образование циклического АМФ в эпителиоцитах дистальных канальцев, что ведёт к значительному снижению восприимчивости этих клеток к стимуляции антидиуретическим гормоном. Литий обладает прямым токсическим эффектом на клетки канальцев, способствуя их дегидратации. Дополнительный фактор, способствующий повреждению тубулоинтерстиция у пациентов, принимающих препараты лития, — гиперкальциемия.

Свинцовая нефропатия

Развитие тубулоинтерстициальных нефропатий характерно для хронической интоксикации свинцом. В настоящее время опасны преимущественно бытовые источники свинца (см. главу «Образ жизни и хронические заболевания почек»). Поражение почечного тубулоинтерстиция обусловлено воздействием как свинца, так и уратов. Риск свинцовой интоксикации повышен при наличии предрасполагающих факторов, преимущественно метаболических:

- гипофосфатемии;
- железодефицитных состояний;
- избытка витамина D;
- инсоляции.

Кадмиевая нефропатия

Поступление в организм избыточного количества кадмия приводит к развитию хронического ТИН. Увеличение частоты кадмиевого поражения почек наблюдают при попадании избыточного количества этого элемента в окружающую среду: наиболее крупные вспышки наблюдали в Бельгии и Японии. В настоящее время случаи хронического ТИН, связанного с интоксикацией кадмием, редки.

Радиационная нефропатия

Ионизирующее излучение в дозах, превышающих 2000 рад, вызывает развитие радиационного ТИН. Его наблюдают у больных, страдающих злокачественными опухолями и получающих лучевую терапию, а также у реципиентов трансплантата костного мозга. У последних нефротоксические эффекты ионизирующего излучения развиваются при меньших дозах (1000–1400 рад).

Ионизирующее излучение поражает преимущественно эндотелиальные клетки почечных клубочков. Гибель эндотелиоцитов в сочетании с внутрикапиллярным тромбозом приводит к выраженной ишемии структур почечного тубулоинтерстиция, сопровождающейся их атрофией. Воспалительные инфильтраты часто отсутствуют, поэтому для обозначения радиационного поражения тубулоинтерстиция почек рекомендуют использовать термин «нефропатия», а не «нефрит». Как правило, развивается тубулоинтерстициальный фиброз.

К развитию радиационной нефропатии предрасполагает сочетание воздействия ионизирующего излучения с другими факторами, способными вызвать повреждение почечной ткани (некоторые цитостатики, вторичная гиперурикемия у больных со злокачественными опухолями). Уменьшение продолжительности сеансов лучевой терапии и увеличение продолжительности перерывов между ними снижают риск поражения почек.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Хронический ТИН часто развивается при системных заболеваниях (особенно при саркоидозе). Дополнительный фактор, предрасполагающий к развитию поражения почечного тубулоинтерстиция при саркоидозе, — патология кальциевого обмена, обусловленная нарушением трансформации витамина D в активную форму вследствие того, что макрофаги саркоидных гранулём содержат фермент 1α-гидроксилазу, а не 24-гидроксилазу. Вследствие этого развиваются гиперкальциурия и гиперкальциемия.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Клиническая картина острого ТИН представлена признаками ОПН (прежде всего, олиго- и анурии) и неспецифическими симптомами — лихорадкой.

Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит

Для диагностики лекарственной этиологии острого ТИН большое значение имеет обнаружение так называемой аллергической триады:

- лихорадки;
- макулопапулёзной сыпи;
- артралгий.

Клиническая картина острого ТИН, индуцированного лекарствами, зависит от препарата, вызвавшего поражение почек.

Острый ТИН, связанный с приёмом β-лактамных антибиотиков (особенно метициллина®, в настоящее время практически не применяющегося), характеризуется сочетанием лекарственной аллергической триады с признаками быстро нарастающего ухудшения функций почек. Около 1/3 больных необходимо проведение гемодиализа.

Лекарственную этиологию острого ТИН, особенно при уже развившейся ОПН, подтверждает факт приёма лекарственных препаратов, часто длительного, непосредственно перед началом заболевания и исключение других причин поражения почек.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

У больных саркоидозом описано развитие ОПН при наличии в почечном тубулоинтерстиции большого количества саркоидных гранулём. Этот вариант поражения почек, как правило, наблюдают при выраженной клинической активности заболевания.

Холестериновую эмболию внутрипочечных артерий рассматривают в качестве особого варианта ИБП. Помимо выраженных нарушений внутрипочечной гемодинамики, холестериновые эмболы вызывают развитие острого ТИН, особенность которого — преобладание эозинофилов в воспалительном инфильтрате. Характерны олиго- и анурия, выраженный подъём АД, боли в поясничной области. Одновременно с почечными артериями мишенью холестериновых эмболов часто выступают артерии нижних конечностей (характерны типичные ишемические боли), артерии кишечника и поджелудочной железы (возникают симптомы «брюшной жабы» и острого панкреатита соответственно), а также кожи. Холестериновая эмболия артерий кожи сопровождается сетчатым ливедо и образованием трофических язв. Почечная недостаточность, возникшая при массивной эмболии кристаллами холестерина, в большинстве случаев практически необратима.

Наиболее характерный клинический признак поражения почечного тубулоинтерстиция, связанного с употреблением китайских трав, содержащих аристолохиевую кислоту, — почечная недостаточность различной степени выраженности.

Идиопатический острый тубулоинтерстициальный нефрит

Клиническая картина представлена жаждой, полиурией, постепенно присоединяющимися признаками ухудшения функций почек, а также лихорадкой, потерей массы тела. Передний увеит предшествует возникновению признаков поражения почек или возникает одновременно.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит

Анальгетическая нефропатия

Внепочечные симптомы, в том числе лекарственная аллергическая триада, не характерны для НПВС.

Целенаправленное обнаружение зависимости от НПВС и ненаркотических анальгетиков позволяет рано распознать анальгетическую нефропатию или даже предупредить её. Группу особо высокого риска составляют пожилые пациенты (см. главу «Образ жизни и хронические заболевания почек»). Все клинические ориентиры, позволяющие заподозрить хронический анальгетический ТИН, объединяются термином «большой анальгетический синдром» (табл. 15-3).

Относительно ранними клиническими признаками анальгетической нефропатии считают жажду и полиурию. У больных часто наблюдают нарушения закисления мочи, у части из них формируется почечный канальцевый ацидоз, проявляющийся мышечной слабостью, эпизодами судорог, а также нефролитиазом, кальцификацией почечных сосочков и остеодистрофией.

Таблица 15-3. Большой анальгетический синдром

Система органов	Признаки
ЖКТ	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (особенно с повторными желудочно-кишечными кровотечениями)
Система крови	Железодефицитная и макроцитарная анемия Лейкопения
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия Распространённый атеросклероз
ЦНС	Мигрени Нарушения сна (бессонница) Злоупотребление алкоголем, снотворными, наркотиками
Половая система	Нарушение либидо Бесплодие
«Общие» признаки	Преждевременное старение Злостное курение Особенности личности (ипохондрический тип)

Больные хроническим анальгетическим тубулоинтерстициальным нефритом подвержены инфекциям мочевых путей, чаще протекающим со стёртой клинической картиной.

Типичный признак анальгетической нефропатии — артериальная гипертензия, иногда трудно контролируемая. Развиваются вторичные метаболические нарушения: наиболее типична гиперурикемия, также способствующая повышению АД.

Критерии диагноза анальгетической нефропатии:

- «Большие».
  - Ежедневный приём анальгетиков в течение более чем 1 года.
  - Уменьшение объёма почек, неровность их контуров, кальцинаты в мозговом веществе при УЗИ или КТ.
- «Малые».
  - Наличие любого хронического болевого синдрома.
  - Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе.
  - Особенности личности — депрессия, склонность к ипохондрии.
  - Клинические признаки хронического ТИН.
  - «Стерильная» лейкоцитурия.

Хронический ТИН — один из вариантов нефротоксического действия циклоспорина и такролимуса. Характерны артериальная гипертензия и медленно прогрессирующая почечная недостаточность. Риск поражения почечного тубулоинтерстиция при назначении такролимуса меньше, чем циклоспорина.

Хронический ТИН наблюдают у пациентов, принимавших китайские травы, в частности сборы, предназначенные для лечения ожирения, а также использующиеся в качестве иммуномодуляторов. У некоторых больных отмечено быстрое развитие ТПН. Нарушения функций почек различной тяжести наблюдали у всех пациентов. В диагностике большое значение придают детальному знакомству с анамнезом. Хронический ТИН, связан-

ный с употреблением китайских трав, содержащих аристолохиевую кислоту, — относительно новая форма тубулоинтерстициальных нефропатий, характеризующаяся определёнными клиническими особенностями:

- первым симптомом часто является почечная недостаточность, в том числе выраженная;
- характерна значительная канальцевая дисфункция;
- протеинурия, как правило, невелика;
- АД часто остаётся нормальным;
- аристолохиевая кислота обладает канцерогенным действием на мочевые пути.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологическими факторами

Хронический ТИН наблюдают у 3–20% больных, длительно принимающих препараты лития. Не менее чем у 20% из них развивается нефрогенный несахарный диабет с характерными полидипсией и полиурией.

При приёме препаратов лития возможно развитие НС, в большинстве случаев регрессирующего при их отмене. ОПН наблюдают при выраженной интоксикации литием. Течение заболевания относительно доброкачественное: развитие ТПН не описано.

Варианты поражения почек, обусловленного литиевой интоксикацией:

- хронический ТИН;
- почечный несахарный диабет;
- почечный канальцевый ацидоз;
- НС;
- ОПН.

Выделяют два варианта поражений почечного тубулоинтерстиция, обусловленных свинцовой интоксикацией (табл. 15-4). Синдром Фанкони, сочетающийся с гиперурикемией и эозинофильными белковыми комплексами в моче, содержащими свинец, чаще наблюдают у детей, в течение короткого времени получивших большие дозы свинца. Признаки поражения почек, как правило, обратимы при устранении контакта со свинцом.

Длительно существующая интоксикация малыми дозами свинца сопровождается развитием хронического ТИН. Прогрессирование почечной недостаточности медленное, тубулоинтерстициальный фиброз обычно выражен незначительно.

Таблица 15-4. Варианты тубулоинтерстициальных нефропатий при свинцовой интоксикации

Непродолжительная интоксикация относительно большими дозами	Длительная интоксикация малыми дозами
Чаще у детей	Чаще у взрослых
Синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия)	Минимальный мочевой синдром (канальцевая протеинурия)
Гиперурикемия (как правило)	Выраженная гиперурикемия
Возможен нормальный уровень АД	АГ (как правило)
Полностью обратима	Прогрессирующая почечная недостаточность, особенно при присоединении уратного поражения почек

Типичные признаки хронического свинцового ТИН — артериальная гипертензия и нарушения обмена мочевой кислоты. Гиперурикемия часто весьма выражена и сопровождается атаками типичного подагрического артрита («свинцовая» подагра). Увеличена частота рака почек у рабочих, длительно контактировавших со свинцом.

Для кадмиевого поражения почек характерны признаки выраженной дисфункции канальцев, полиурия. У части больных наблюдают артериальную гипертензию. Нарушения функции почек, как правило, выражены минимально, однако известны случаи ТПН.

Выделяют несколько вариантов радиационной нефропатии. Характерные клинические особенности — возможность возникновения признаков поражения почек спустя длительное время (иногда годы) после воздействия ионизирующего излучения и прогрессирование даже после устранения контакта с ним. Типичный симптом радиационной нефропатии — АГ, как правило, трудно контролируемая, нередко злокачественного течения.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Хронический саркоидный ТИН обнаруживают у больных саркоидозом хронического течения с другими внелёгочными симптомами этого заболевания. Признаки неспецифичны, АГ — не обязательный симптомом. Почечная недостаточность при хроническом саркоидном ТИН, как правило, выражена умеренно или чаще отсутствует, случаи необратимого ухудшения функции почек крайне редки. Описаны единичные наблюдения рецидива заболевания в почечном трансплантате. У большинства пациентов нарушения кальциевого обмена протекают бессимптомно, однако не менее чем у 5% развиваются нефролитиаз и нефрокальциноз.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Отмечают протеинурию; её величина, как правило, не превышает 1—2 г/сут. Протеинурия нефротического уровня свидетельствует о связи острого ТИН с приёмом НПВС. Для острого ТИН характерны гиперкреатининемия, гиперкалиемии, увеличение концентрации С-реактивного белка, иногда — увеличение СОЭ.

Для лекарственного ТИН, а также при эмболии внутрипочечных артерий кристаллами холестерина характерны эозинофилия крови и эозинофилурия. В моче часто обнаруживают лейкоцитарные цилиндры. При эмболии также отмечают увеличение СОЭ и концентрации С-реактивного белка в крови.

Типичный признак острого лекарственного ТИН, индуцированного β-лактамными антибиотиками, — гематурия, крайне редкая для этой формы поражения почек другой этиологии. Кроме того, обнаруживают повышение сывороточной активности печёночных ферментов; часто — выраженную эозинофилию.

Для идиопатического острого ТИН характерны увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия и эозинофилия крови.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

При анальгетической нефропатии ещё на доклинической стадии у большинства больных при выполнении пробы Зимницкого обнаруживают де-

прессию относительной плотности мочи. Характерен умеренный мочевой синдром (микрогематурия, умеренная протеинурия). Значительное увеличение экскреции белков с мочой указывает на развитие тяжёлого поражения клубочков (чаще — ФСГС), предвещая развитие ТПН. Присоединение макрогематурии — признак развивающегося некроза почечных сосочков; при её сохранении необходимо исключить уроэпителиальную карциному, риск которой при анальгетической нефропатии весьма велик, особенно у курильщиков. Для анальгетической нефропатии характерна асептическая («стерильная») лейкоцитурия.

При хроническом ТИН, вызванном препаратами лития, наблюдают увеличение сывороточных концентраций креатинина, чаще умеренное. Мочевой синдром и артериальная гипертензия редки.

При нефропатиях, вызванных китайскими травами, обнаруживают протеинурию, как правило, не превышающую 1,5 г/сут.

Больные хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, обусловленным действием лития, склонны к развитию ацидоза при наличии предрасполагающих факторов (сепсиса, гиперкатаболических синдромов), несмотря на нормальный pH крови.

При свинцовой нефропатии значения протеинурии не превышают 1 г/сут, характерно увеличение содержания канальцевых белков — β_2-микроглобулина и ретинолсвязывающего белка. Определяют концентрацию в крови свинца, а также протопорфирина (маркёра нарушения синтеза гема) в эритроцитах. Для подтверждения диагноза хронической интоксикации малыми дозами свинца используют тест мобилизации свинца с этилендиаминтетраацетиловой кислотой (ЭДТА): 1 г ЭДТА вводят внутримышечно дважды с интервалом 8–12 ч, затем определяют содержание свинца в суточной порции мочи. Если суточная экскреция свинца превышает 600 мкг, диагностируют хроническую интоксикацию малыми дозами.

Признаки хронического кадмиевого ТИН:

- канальцевая протеинурия (увеличение экскреции β_2-микроглобулина);
- глюкозурия;
- аминоацидурия;
- гиперкальциурия;
- гиперфосфатурия.

При радиационной нефропатии протеинурию диагностируют редко, однако описаны случаи значительного увеличения экскреции белков с мочой спустя десятилетия после контакта с ионизирующим излучением.

Для саркоидоза характерны гиперкальциемия, гиперкальциурия, «стерильная» лейкоцитурия, незначительная протеинурия.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

При ультразвуковом исследовании размеры почек нормальные или увеличены. Повышение интенсивности ультразвукового сигнала от коркового вещества почек указывает на выраженность интерстициального воспаления. Компьютерная томография брюшной полости малоинформативна.

Биопсия кожи позволяет подтвердить диагноз эмболии кристаллами холестерина.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит

Гистологическое исследование ткани почки при НПВС-нефропатии обнаруживает признаки, схожие с нефропатией минимальных изменений; в подоцитах наблюдают утрату большинства ножек.

При ультразвуковом исследовании выявляют уменьшение размеров почек, неровность их контуров. Кальцификацию почечных сосочков обнаруживают с большей достоверностью при КТ, не требующей введения контраста и рассматриваемой в настоящее время как эталонный визуализирующий метод диагностики анальгетического поражения почек. Биопсия почек нецелесообразна.

Дополнительные аргументы в пользу диагноза анальгетической нефропатии получают при цистоскопии: наблюдают характерную пигментацию треугольника мочевого пузыря. При биопсии этого участка слизистой мочевого пузыря обнаруживают микроангиопатию.

Диагноз ТИН при приёме китайских трав подтверждают при биопсии: отличительная черта морфологической картины — выраженность фиброза тубулоинтерстиция и атрофии канальцев, развившихся в относительно короткие сроки от начала приёма китайских трав. При биопсии почек и слизистой оболочки уретры часто наблюдают клеточную атипию.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологическими факторами

При морфологическом исследовании почечной ткани обнаруживают относительно специфичный признаки — отёк и вакуолизацию эпителиоцитов дистальных канальцев и собирательных трубочек, при PAS-реакции в них отмечают накопление гликогена. Гранулы гликогена в этих клетках возникают в течение короткого времени с начала приёма литийсодержащих препаратов и, как правило, исчезают при их отмене. Также наблюдают тубулоинтерстициальный фиброз различной степени выраженности. По мере прогрессирования заболевания характерно формирование канальцевых микрокист. При биопсии чаще обнаруживают нефропатию с минимальными изменениями, реже — ФСГС.

При хронической интоксикации свинцом почки симметрично уменьшены в размерах, каких-либо специфических морфологических признаков поражения их не описано.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Морфологические признаки при саркоидозе — макрофагальная инфильтрация почечного тубулоинтерстиция с образованием типичных саркоидных гранулём. Вовлечение клубочков не характерно.

Лечение

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Терапия острого ТИН заключается прежде всего в воздействии на причину, его вызвавшую, — отмену лекарственного препарата или в лечении инфекции. Целесообразность назначения глюкокортикостероидов при остром лекарственном ТИН не доказана. Их назначение считают оправданным в тех случаях, когда почечная недостаточность сохраняется более 7 дней с момента отмены препарата. Предпочтительны короткие курсы преднизолона в высоких дозах.

Профилактика острого ТИН возможна в отношении его лекарственного варианта. Назначать препараты, способные вызвать его развитие, в группах риска (особенно у пожилых) следует с осторожностью. Длительный приём этих ЛС, особенно в высоких дозах, пациентами пожилого и старческого возраста нежелателен.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

При определении тактики ведения больного с анальгетической нефропатией следует учитывать наличие сопутствующих факторов, способных усиливать выраженность поражения почек:

- хронической сердечной недостаточности;
- СД 2-го типа;
- нарушений обмена мочевой кислоты.

У пожилых возможно сочетание нескольких форм поражения почек («мультиморбидность»), например анальгетической и уратной, диабетической нефропатий, а также ИБП и хронического пиелонефрита.

Лечение хронического анальгетического ТИН основано на полном отказе от приёма ненаркотических анальгетиков и НПВС. При развитии ТПН начинают заместительную почечную терапию, однако выживаемость больных с анальгетической нефропатией несколько ниже, чем при других хронических болезнях почек, что частично объясняется пожилым возрастом и наличием сопутствующих хронических заболеваний.

Профилактика анальгетического поражения почек возможна при жёстком врачебном контроле приёма соответствующих препаратов пациентом, при назначении их строго по показаниям, по возможности в виде коротких курсов и в невысоких дозах. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 также способствуют развитию поражения почек.

При длительном приёме аминосалициловой кислоты необходим регулярный мониторинг величин сывороточного креатинина (не менее чем 1 раз в 3 мес), при развитии признаков поражения почек целесообразна отмена препарата.

Профилактика циклоспориновой нефропатии заключается в использовании малых и средних доз препарата, регулярном мониторировании его концентрации в крови и использовании блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, длительно действующие дигидропиридиновые — амлодипин, фелодипин, лацидипин).

Необходимо исключить потребление населением средств традиционной медицины, не прошедших установленных процедур лицензирования.

Больным, получающим литийсодержащие препараты, рекомендуют определять сывороточную концентрацию креатинина до начала лечения, в дальнейшем — мониторирование не менее одного раза в год. При ухудшении функции почек целесообразна замена препаратов лития на карбамазепин или вальпроевую кислоту. При развитии ОПН вводят раствор натрия хлорида в больших количествах (до 6 л), при необходимости используют гемодиализ.

Лечение свинцовой интоксикации заключается в назначении хелата — натрия кальция эдетата. Показаны антигипертензивная терапия и коррекция нарушений обмена мочевой кислоты.

Основной подход к лечению радиационной нефропатии — антигипертензивная терапия и нефропротекция в целом. В качестве препаратов выбора рассматривают ингибиторы АПФ.

При лечении хронического саркоидного ТИН эффективны глюкокортикостероиды. Начальная дозировка составляет 1–1,5 мг/кг, продолжительность лечения определяют индивидуально, исходя из динамики маркёров активности заболевания. При синдроме гиперкальциурии/гиперкальциемии без признаков ТИН преднизолон назначают в меньших дозах (35 мг/сут), также используют хлорохин.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРОПАТИИ ПРИ ОБМЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Поражение почек при гиперкальциемии

При стойком повышении сывороточной концентрации кальция происходит его отложение в ткани почек. Основная мишень кальция — структуры мозгового вещества почек. В тубулоинтерстиции наблюдают атрофические изменения, фиброз и очаговые инфильтраты, состоящие преимущественно из мононуклеарных клеток. Гиперкальциемия обусловлена различными причинами (табл. 15-5).

Таблица 15-5. Причины гиперкальциемии

Класс	Наиболее частые причины
Идиопатическая	Идиопатическая гиперкальциемия детского возраста (синдром Williams)
Обусловленная повышением реабсорбции кальция в кишечнике	Интоксикация витамином D и кальцийсодержащими препаратами Саркоидоз
Обусловленная повышенной резорбцией кальция из костной ткани	Гиперпаратиреоз Метастазы и первичные опухоли костной ткани Множественная миелома

Нефрокальциноз различной выраженности наблюдают при многих хронических прогрессирующих заболеваниях почек, особенно при анальгетической нефропатии.

Факторы, предрасполагающие к развитию нефрокальциноза:

- гиперкальциемия;
- увеличение реабсорбции кальция в кишечнике (гиперпаратиреоз, интоксикация витамином D);
- гиперкальциурия, обусловленная нарушенной реабсорбцией кальция в канальцах;
- недостаток в моче факторов, поддерживающих соли кальция в растворимой форме (цитрата).

Поражение почек при гипероксалурии

Гипероксалурия — одна из самых частых причин нефролитиаза. Выделяют первичную (табл. 15-6) и вторичную гипероксалурию (табл. 15-7).

Отложение оксалатов происходит главным образом в почечном тубулоинтерстиции. При выраженной гипероксалурии (особенно при I типе первичной) иногда развивается терминальная почечная недостаточность.

Таблица 15-6. Варианты первичной гипероксалурии

Вариант	Причина	Течение	Лечение
Тип I	Недостаточность пероксисомальной аланин-гликолат-аминотрансферазы (АГТ)	Интенсивный нефролитиаз Дебют в возрасте до 20 лет Возможно развитие выраженной почечной недостаточности	Пиридоксин Обильное потребление жидкости (3–6 л/сут) Фосфаты Цитрат натрия
Тип II	Недостаточность печёночной глицерат-дегидрогеназы	Дебют в возрасте до 20 лет Гипероксалурия менее выражена, чем при I типе Нефролитиаз менее интенсивный, чем при I типе	Обильное потребление жидкости (3–6 л/сут) Ортофосфат℘

Таблица 15-7. Варианты вторичной гипероксалурии.

Класс	Наиболее частые причины
Обусловленная лекарствами и токсинами	Этиленгликоль Ксилитол℘ Метоксифлуран
Обусловленная увеличением всасывания оксалатов в кишечнике	Состояние после резекции участков тонкой кишки (в том числе при хирургическом лечении ожирения) Синдром мальабсорбции Цирроз печени Употребление животного белка в большом количестве

Поражение почек при нарушениях обмена мочевой кислоты

Нарушения обмена мочевой кислоты широко распространены в популяции. Большую часть из них относят к первичным — генетически детерминированным (например, мутацию гена уриказы), однако клиническое значение они приобретают только при действии экзогенных факторов, связанных с образом жизни (см. главу «Образ жизни и хронические заболевания почек»), в том числе употреблением лекарств (диуретиков).

Вторичную гиперурикемию (табл. 15-8) часто наблюдают у больных с миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, а также при системных заболеваниях. Выраженность вторичной гиперурикемии также в определённой степени зависит от наследственной предрасположенности.

Склонность к нарушениям обмена мочевой кислоты чаще наблюдают у пациентов с другими признаками метаболического синдрома (ожирение, инсулинрезистентность/СД 2-го типа, дислипопротеинемии). Семейный анамнез отягощён по обменным и сердечно-сосудистым заболеваниям, а также по хроническим нефропатиям.

Таблица 15-8. Вторичная гиперурикемия

Класс	Наиболее частые причины
Заболевания системы крови	Истинная (болезнь Вакеза–Ослера) и вторичные (адаптация к высокогорью, хроническая дыхательная недостаточность) полицитемии Плазмоклеточные дискразии (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема) Лимфомы Хронические гемолитические анемии Гемоглобинопатии
Системные заболевания	Саркоидоз Псориаз
Дисфункции эндокринных желез	Гипотиреоз Надпочечниковая недостаточность
Интоксикации	Хроническая алкогольная интоксикация Интоксикация свинцом
Лекарства	Петлевые и тиазидоподобные диуретики Противотуберкулёзные препараты (этамбутол) НПВС (большие дозировки, вызывающие анальгетическую нефропатию)

Выделяют несколько вариантов уратной нефропатии.

- Острая мочекислая нефропатия с олигурической ОПН обычно обусловлена одновременной массивной кристаллизацией уратов в просвете канальцев. Этот вариант поражения почек наблюдают у больных с гемобластозами, распадающимися злокачественными опухолями, реже — первичными нарушениями обмена мочевой кислоты, при которых кристаллизацию уратов в тубулоинтерстиции провоцируют употребление большого количества алкоголя и мясных продуктов и, особенно, выраженная гипогидратация (в том числе после посещения сауны, интенсивной физической нагрузки).
- Хронический уратный ТИН: характерно раннее развитие АГ. Повышение АД, как правило, регистрируют ещё в стадии гиперурикозурии, при формировании стойкой гиперурикемии АГ принимает постоянный характер. Хронический уратный ТИН выступает причиной ТПН.
- Уратный нефролитиаз, как правило, сочетается с хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом.
- Иммунокомплексный ГН наблюдают не часто, а подтверждение роли мочевой кислоты как этиологического фактора в этих случаях, как правило, затруднительно.

Повреждение тубулоинтерстиция почек при гиперурикозурии происходит не только за счёт образования кристаллов солей. Не меньшее значение отводят способности мочевой кислоты непосредственно вызывать процессы тубулоинтерстициального воспаления и фиброза путём индукции экспрессии провоспалительных хемокинов и эндотелина-1 резидентными макрофагами и активацию миграции этих клеток в почечный тубулоин-

терстиций. Мочевая кислота непосредственно приводит к дисфункции эндотелия, тем самым способствуя прогрессированию поражения почек и развитию артериальной гипертензии.

Диагностика

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При хроническом уратном ТИН обнаруживают незначительную эритроцитурию; характерно снижение относительной плотности мочи при проведении пробы Зимницкого.

Лечение

Лечение гипероксалурии заключается в назначении пиридоксина и ортофосфата®, а также натрия цитрата. Необходимо употребление большого количества жидкости (не менее 3 л/сут).

Основу лечения уратной нефропатии составляет коррекция нарушений обмена мочевой кислоты за счёт немедикаментозных (низкопуриновой диеты) и медикаментозных (назначения аллопуринола) мер. Больным, принимающим аллопуринол, целесообразно рекомендовать обильное щелочное питье. Препараты с урикозурическим действием в настоящее время не применяют. Больным с нарушениями обмена мочевой кислоты также проводят антигипертензивную терапию (диуретики нежелательны), осуществляют лечение сопутствующих обменных нарушений (дислипопротеинемия, инсулинрезистентность/СД 2-го типа).

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРОПАТИИ НЕУСТАНОВЛЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Эндемическая балканская нефропатия представляет собой хроническое невоспалительное поражение почечного тубулоинтерстиция. Это заболевание наблюдают только в бассейне реки Дунай на территории Сербии, Румынии, Боснии и Герцеговины, Хорватии и Болгарии. Эндемическая балканская нефропатия носит семейный характер.

Медуллярную губчатую почку относят к группе так называемых кистозных болезней почек; она характеризуется эктазией и формированием кист в сегментах собирательных трубочек, локализующихся внутри почечных пирамид и сосочков. Размеры кист достигают 7,5 мм. Возможен ассиметричный тип поражения почек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Эндемическая балканская нефропатия

Этиология и факторы риска эндемической балканской нефропатии не установлены. Все заболевшие, как правило, работают в сфере сельского хозяйства. Заболевание чаще наблюдают у проживающих в дождливых местностях с высокой влажностью.

Несмотря на то что все случаи заболевания носят семейный характер, наследственная обусловленность его сомнительна. У членов семей, покинувших место проживания в раннем возрасте, эндемическая балканская нефропатия развивается гораздо реже. У лиц, родственники которых стра-

дали этим заболеванием, родившихся за пределами бассейна Дуная, при перемещении на постоянное место жительства в этот регион, напротив, эндемическая балканская нефропатия возникает очень часто. В связи с этим неоднократно пытались искать факторы внешней среды (интоксикации свинцом, кремнием, кадмием, селеном, вирусов, токсинов грибов или растений), ответственный за развитие этой тубулоинтерстициальной нефропатии, однако результаты их пока малоубедительны.

Медуллярная губчатая почка

Медуллярную губчатую почку относят к врождённым заболеваниям. Аномалия формируется на относительно ранних этапах онтогенеза, поскольку при гистологическом исследовании обнаруживают участки эмбриональной почечной ткани.

Значение наследственных факторов в развитии медуллярной губчатой почки не установлено. Описаны случаи сочетания медуллярной губчатой почки с аномалиями развития других органов, в том числе наследственными синдромами (Элерса–Данлоса, Марфана) а также с врождёнными пороками сердца и болезнью Кароли.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Эндемическая балканская нефропатия дебютирует в возрасте 30–50 лет с преимущественно канальцевых нарушений. В дальнейшем присоединяются нарушение концентрационной функции почек и прогрессирующая почечная недостаточность. Артериальная гипертензия не характерна.

Средний срок прогрессирования эндемической балканской нефропатии составляет 20 лет. Заболевание предрасполагает к развитию карцином мочевых путей.

Для диагностики эндемической балканской нефропатии предложены клинические ориентировочные критерии:

- симметрично уменьшенные почки без кальцинатов;
- больной проживает в сельской местности и эндемичном регионе;
- случаи заболевания в семейном анамнезе.

Медуллярная губчатая почка длительно остаётся бессимптомной. Частые осложнения её — нефролитиаз и ИМП.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные ориентировочные критерии эндемической балканской нефропатии:

- небольшая канальцевая протеинурия;
- гипостенурия;
- нормохромная нормоцитарная анемия (часто наблюдают уже в дебюте заболевания).

В ранних стадиях эндемической балканской нефропатии обнаруживают канальцевую протеинурию (увеличение экскреции β_2-микроглобулина), а также глюкозурию и аминоацидурию.

У большинства больных с медуллярной губчатой почкой обнаруживают микрогематурию; возможны эпизоды макрогематурии.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические признаки эндемической балканской нефропатии — канальцевая атрофия, отёк интерстиция, единичные макрофаги. Также обнаруживают отёк эндотелия интерстициальных капилляров. По мере прогрессирования заболевания нарастает тубулоинтерстициальный фиброз. Размеры почек при этом симметрично уменьшаются.

Метод выбора для диагностики медуллярной губчатой почки — внутривенная пиелография. При контрастировании дилатированные участки собирательных трубочек приобретают характерный вид «грозди винограда» или «букета цветов».

Лечение

Лечение эндемической балканской нефропатии не разработано. При необратимом ухудшении функции почек используют методы заместительной почечной терапии.

Прогноз

Прогноз больных с медуллярной губчатой почкой зависит от частоты эпизодов макрогематурии, ИМП и выраженности нефролитиаза. При адекватной профилактике и лечении нефролитиаза и ИМП медуллярная губчатая почка представляет собой относительно доброкачественное состояние.

Глава 16
Пиелонефрит

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением ЧЛС, тубулоинтерстициальной ткани и нередко с вовлечением клубочкового аппарата.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пиелонефрит является частым заболеванием во всех возрастных группах. В детском возрасте его частота составляет 7,3–27,5 случая на 1000, у взрослых — 0,82–1,46 на 1000. В год среди жителей России регистрируется 0,9–1,3 млн новых случаев острого пиелонефрита.

С эпидемиологической точки зрения наибольшему риску заболеть пиелонефритом подвержены три группы населения: девочки, беременные и родильницы, лица преклонного возраста. Девочки в возрасте от 2 до 15 лет болеют пиелонефритом в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение сохраняется между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрасте. Эти различия обусловлены:

- анатомо-физиологическими особенностями мочеиспускательного канала у лиц женского пола (короткая уретра, близость прямой кишки, половых путей);
- гормональным фоном, меняющимся в период беременности, при использовании пероральных контрацептивов (дилатация мочевых путей, гипотония ЧЛС) и в период менопаузы (атрофия слизистой влагалища, уменьшение образования слизи, нарушение микроциркуляции, приводящие к ослаблению местного иммунитета);
- гинекологическими заболеваниями.

У мужчин заболеваемость пиелонефритом возрастает после 40–50 лет, что связано с обструктивными процессами (аденома, рак простаты, мочекаменная болезнь и др.). У мальчиков и молодых мужчин необструктивный пиелонефрит представляет большую редкость.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее частыми возбудителями пиелонефрита являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (грамотрицательные палочки), из которых на долю *Escherichia coli* приходится около 80% (при остром неосложнённом течении), реже в роли возбудителя выступают *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* При осложнённом пиелонефрите частота

выделения *Escherichia coli* резко снижается, возрастает значение *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, других грамотрицательных бактерий, а также грамположительных кокков: *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*; грибов. Примерно у 20% больных (особенно находящихся в стационаре и с установленным мочевым катетером) наблюдаются микробные ассоциации двух или трёх видов бактерий, нередко выявляется сочетание *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

Для развития воспалительного процесса имеют значение такие факторы, как:

- вид возбудителя;
- вирулентность;
- наличие фимбрий;
- способность к адгезии;
- способность вырабатывать факторы, повреждающие эпителий мочевых путей.

Способность микроорганизмов к адгезии обусловлена наличием у них специализированных органелл — фимбрий (пилей), позволяющих бактериям прикрепляться к клеткам мочевыводящих путей и продвигаться против тока мочи. Капсулярные антигены (К–Аг) способствуют подавлению опсонизации, фагоцитоза и комплементзависимой бактерицидной активности крови. Эндоплазматические антигены (О–Аг) вызывают эндотоксический эффект, способствующий снижению перистальтической активности гладкой мускулатуры мочевых путей вплоть до полной её блокады. В число уропатогенных включены штаммы *Escherichia coli*, обладающие антигенами О2, О6, О75, О4, О1. Серогруппы О2 и О6 считаются наиболее частыми возбудителями хронического рецидивирующего пиелонефрита.

Персистированию инфекции способствует существование безоболочечных форм возбудителей (L-форм и протопластов), которые не выявляются при обычном посеве мочи, а патогенные свойства и лекарственную резистентность сохраняют. При благоприятных условиях они могут переходить в активные формы. К факторам, поддерживающим жизнедеятельность бактерий, относят высокую осмолярность и концентрацию мочевины и солей аммония в мозговом слое почки, низкую резистентность паренхимы почки к инфекции.

К основным путям проникновения инфекции в почки относят урогенный (восходящий) и гематогенный (при наличии острой и хронической инфекции в организме: аппендицита, остеомиелита, послеродовой инфекции и др.). Лимфогенным путём возможно инфицирование почки на фоне острых и хронических кишечных инфекций.

Нарушение уродинамики вследствие органических или функциональных изменений, препятствующих оттоку мочи, создаёт благоприятные условия для внедрения и размножения микроорганизмов, увеличивает вероятность возникновения воспалительного процесса. Повышение внутрилоханочного и внутричашечного давления ведёт к сдавлению и разрыву тонкостенных вен форникальной зоны чашечек с прямым попаданием инфекции из лоханки в венозное русло почки.

Факторы риска

Среди факторов риска наиболее значимыми для развития пиелонефрита являются:

- рефлюксы на различных уровнях (пузырно-мочеточниковый, мочеточниково-лоханочный);

- дисфункция мочевого пузыря («нейрогенный мочевой пузырь»);
- почечнокаменная болезнь;
- опухоли мочевых путей;
- аденома простаты;
- нефроптоз, дистопия и гиперподвижность почек;
- пороки развития почек и мочевых путей (удвоение и др.);
- беременность;
- СД;
- поликистоз почек.

Немаловажное значение имеют и такие факторы, как:

- обменные нарушения (оксалатно-кальциевая, уратная, фосфатная кристаллурия);
- инструментальные исследования мочевых путей;
- применение лекарственных препаратов (сульфаниламиды, цитостатики и др.);
- воздействие радиации, токсических, химических, физических (охлаждение, травма) факторов.

У молодых женщин особенно большое значение придаётся воспалительным заболеваниям половых органов, дефлорационному циститу и гестационному пиелонефриту.

Пиелонефрит, обусловленный рефлюксом мочи, приводит к быстрому и значительному замещению ткани почек соединительной тканью, что способствует утрате функций почек.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Поражение почек при остром пиелонефрите характеризуется очаговыми признаками воспаления интерстициальной ткани с деструкцией канальцев:

- интерстициальным отёком стромы;
- нейтрофильной инфильтрацией мозгового вещества почки;
- периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Наиболее характерными признаками хронического пиелонефрита являются:

- соединительнотканные разрастания (рубцы);
- лимфоидные и гистиоцитарные инфильтраты в интерстиции;
- участки расширения канальцев, часть из которых заполнена коллоидными массами («тиреоидоподобная» трансформация канальцев).

В поздних стадиях имеется поражение клубочков и кровеносных сосудов. Характерны массовое запустение канальцев и их замещение неспецифической соединительной тканью. Поверхность почки неровная, имеются множественные рубцовые втяжения. Корковый слой истончённый, неровный. После перенесённого острого пиелонефрита сморщивания почки не происходит, поскольку развитие рубцовых изменений носит не диффузный, а очаговый характер.

Важнейший признак, позволяющий дифференцировать пиелонефрит от других тубулоинтерстициальных поражений почек, — обязательное вовлечение в воспалительный процесс ЧЛС почек.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают острый и хронический, обструктивный и необструктивный пиелонефрит. По распространённости выделяют односторонний и двусторонний пиелонефрит.

Острый пиелонефрит может протекать в виде серозного (чаще) и гнойного (апостематозный нефрит, карбункул, абсцесс почки, некротический папиллит) воспалительного процесса.

Хронический пиелонефрит представляет собой вялотекущее, периодически обостряющееся бактериальное воспаление, приводящее к необратимым изменениям в ЧЛС с последующим склерозированием паренхимы и сморщиванием почки.

Необструктивный пиелонефрит, в отличие от обструктивного, возникает без предшествующих структурно-функциональных изменений в почках и мочевых путях.

В основе обструктивного пиелонефрита всегда лежат факторы окклюзии (закупорки) верхних мочевых путей (конкременты, кровяные сгустки, воспалительный детрит, органическое сужение мочеточника, рефлюксы и др.), сопровождающиеся нарушением пассажа мочи.

Выделяют пиелонефрит детского возраста, беременных и раннего послеродового периода (гестационный пиелонефрит).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз пиелонефрита основывается на характерных клинических проявлениях и результатах лабораторных и инструментальных исследований:

- определения характерных местных симптомов (боль и напряжение мышц в поясничной области, положительный симптом поколачивания);
- исследования осадка мочи количественными методами;
- бактериологического исследования мочи;
- функциональных исследований почек (снижение плотности мочи, возможна азотемия);
- ультразвукового исследования почек;
- экскреторной урографии;
- динамической сцинтиграфии;
- КТ и МРТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый пиелонефрит. Для клинической картины острого пиелонефрита (или обострения хронического) характерно внезапное начало заболевания с развитием триады симптомов:

- повышение температуры тела (до 38–40 °С, иногда и выше) с потрясающим ознобом и проливным потом;
- боли различной интенсивности в поясничной области (одно- или двусторонние), которые усиливаются при пальпации, ходьбе, поколачивании по области проекции почек (возможны боли в боковых отделах живота);
- пиурия (лейкоцитурия).

В некоторых случаях, чаще у женщин, заболевание начинается с острого цистита (учащённое и болезненное мочеиспускание, боли в области мочевого пузыря, терминальная гематурия). Другими проявлениями болезни могут быть общая разбитость, слабость, мышечные и головные боли, отсутствие аппетита, тошнота, рвота. Гнойные формы (апостематозный нефрит, карбункул, абсцесс почки, некротический папиллит) чаще встречаются при остром пиелонефрите, возникающем на фоне обструкции мочевого тракта, СД, иммунодепрессивной терапии и др. (5–20%). При обструктивном пиелонефрите боли в поясничной области носят интенсивный распирающий характер, часто наблюдаются выраженные признаки общей интоксикации, повышение уровня азотистых шлаков в крови, возможна желтуха.

Хронический пиелонефрит может быть исходом острого (в 40–50% случаев при обструктивном пиелонефрите, в 10–20% — при гестационном). Возможно развитие исподволь, постепенно, нередко начиная с детского возраста (чаще у девочек). Больного может ничего не беспокоить или возникают жалобы общего характера на слабость, повышенную утомляемость, иногда субфебрилитет, познабливание (длительно после простудных заболеваний), возможны боли ноющего характера в поясничной области, расстройства мочеотделения (полиурия или никтурия), появление пастозности век по утрам, повышение АД (гипертензия сначала бывает транзиторной, затем становится стабильной и высокой).

Нередко единственными проявлениями заболевания могут быть:

- изолированный мочевой синдром (незначительная бактериурия, лейкоцитурия);
- сниженная относительная плотность мочи;
- анемия, трудно поддающаяся лечению (при отсутствии признаков почечной недостаточности она обусловлена длительной интоксикацией).

Иногда латентно протекающий хронический пиелонефрит впервые клинически проявляет себя симптомами ХПН. Появляются бледность, сухость кожных покровов, тошнота, рвота, носовые кровотечения. Больные худеют, нарастает анемия; из мочи исчезают патологические элементы. Скорость прогрессирования ХПН определяется:

- активностью инфекционного процесса;
- вирулентностью возбудителя;
- тяжестью гипертензии и другими факторами.

В отсутствие структурных аномалий и метаболических нарушений редко (2–3%) наблюдается прогрессирование заболевания до терминальной стадии ХПН [*Massry S.*, 1983]. Рецидивирующее течение пиелонефрита значительно быстрее приводит к снижению функции почек: через 10 лет от постановки диагноза нормальная функция почек отмечается только у 20% больных.

Важная роль в хронизации заболевания отводится нарушениям пассажа мочи (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нефролитиаз и т.д.).

У больных пожилого возраста клинические проявления пиелонефрита могут быть разнообразными — от малосимптомной или бессимптомной латентно протекающей мочевой инфекции, изолированного интоксикационного синдрома, выраженной анемии до тяжёлого бактериемического шока с внезапным коллапсом, признаками синдрома диссеминированного

внутрисосудистого свёртывании (ДВС), септицемии, острых нарушений КОС. Урогенный острый пиелонефрит чаще сразу начинается с развития гнойного воспаления. Частота гнойных форм, по данным морфологического исследования, у мужчин приближается к 25%, у женщин — к 15% [Борисов И.А., 2000]. Проявления интоксикации могут сопровождаться изменениями в лейкоцитарной формуле, повышением СОЭ. Дифференциально-диагностические трудности нередко возникают при оценке активности процесса у пожилых людей в связи с тем, что пиелонефрит развивается или обостряется на фоне полиорганной старческой патологии, проявлений системных сосудистых заболеваний, опухолевых процессов или обменных нарушений. У ослабленных кахексичных больных даже гнойный пиелонефрит, осложнённый паранефритом, может быть практически бессимптомным или проявляться интоксикационным синдромом и анемией [Борисов И.А., 2000].

Острый пиелонефрит беременных (в том числе обострение хронического пиелонефрита) встречается примерно в 10% случаев. Наиболее часто (около 80%) обострения развиваются во II триместре (при сроке 22–28 нед) беременности, реже в III триместре. Среди факторов риска развития пиелонефрита во время беременности наиболее значимыми являются:

- бессимптомная бактериурия, не леченная до беременности (30–40% женщин);
- пороки развития почек и мочевых путей (6–18%);
- камни в почках и мочеточниках (около 6%);
- рефлюксы на различных уровнях мочевых путей;
- хронические заболевания почек и др.

Развитию гестационного пиелонефрита способствуют нарушения уродинамики, обусловленные беременностью:

- гиперпрогестинемия и связанные с нею гипотония, расширение ЧЛС и мочеточников уже на ранних сроках беременности;
- давление матки на мочевые пути, возрастающее по мере увеличения сроков беременности;
- пограничные и патологические варианты течения беременности (крупный плод, многоводие, многоплодие, узкий таз).

В послеродовом периоде опасность развития пиелонефрита остаётся высокой ещё в течение 2–3 нед (обычно на 4-й, 6-й, 12-й дни после родов), пока сохраняется дилатация верхних мочевых путей. Острый пиелонефрит у беременных и родильниц характеризуется внезапным началом, высокой температурой тела, ознобом, выраженной интоксикацией. По мере развития заболевания к общим симптомам присоединяются локальные боли в поясничной области на стороне поражения. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, дальнейшем усилении болей и нарастании признаков интоксикации необходимо исключать гнойные формы: апостематозный нефрит, карбункул почки, воспаление околопочечной клетчатки. При этих формах возможно развитие септического шока, ОПН. Пиелонефрит у беременных может протекать и с неярко выраженной клинической картиной, так называемой «стёртой» формой (особенно у женщин, получавших антибактериальную терапию в период беременности), что затрудняет диагностику заболевания.

Осмотр и физическое обследование

При осмотре обычно обращают на себя внимание признаки дегидратации, сухой обложенный язык. Возможны вздутие живота, вынужденное сгибание и приведение ноги к туловищу на стороне поражения. Отмечаются напряжение мышц в области поясницы, болезненность при одновременной двусторонней пальпации области почек, резкая болезненность в рёберно-позвоночном углу соответствующей стороны. Определяют учащённый пульс; возможна гипотония.

Лабораторные исследования

К характерным лабораторным признакам пиелонефрита относятся:

- бактериурия;
- лейкоцитурия (может отсутствовать в случае окклюзии мочеточника на стороне поражения);
- микрогематурия;
- протеинурия (обычно не превышает 1–2 г/сут);
- цилиндрурия.

Макрогематурия возможна при почечной колике, обусловленной мочекаменной болезнью, а также при сосочковом некрозе. Относительная плотность мочи может снижаться не только при хроническом течении болезни, но и транзиторно в острой стадии болезни. Определяются лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (особенно значительный сдвиг лейкоцитарной формулы наблюдается при гнойной инфекции), умеренное снижение уровня гемоглобина, повышение СОЭ. В острой стадии болезни, при вовлечении в процесс второй почки, может наблюдаться увеличенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Как правило, диагностика острых форм заболевания не вызывает больших затруднений — гораздо сложнее поставить диагноз при хронических формах, особенно при латентном (скрытом) течении.

Инструментальные исследования

При остром пиелонефрите ультразвуковое исследование позволяет определить:

- относительное увеличение размеров почек;
- ограничение подвижности почек при дыхании за счёт отёка паранефральной клетчатки;
- утолщение почечной паренхимы из-за интерстициального отёка, появление очаговых изменений в паренхиме (гипоэхогенные участки) при гнойном пиелонефрите (в частности, при карбункуле почки);
- расширение ЧЛС при нарушении оттока мочи.

Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет выявить конкременты и аномалии развития почек. К более поздним проявлениям (при хроническом пиелонефрите) относят:

- деформацию контура почки;
- уменьшение её линейных размеров и толщины паренхимы (изменение ренально-кортикального индекса);
- огрубение контура чашечек.

С помощью рентгенологических методов исследования можно выявить:
- расширение и деформацию лоханок;
- спазм или расширение шеек чашечек, изменение их структуры;
- пиелоэктазии;
- асимметрию и неровность контуров одной или обеих почек.

Радионуклидные методы позволяют идентифицировать функционирующую паренхиму, отграничивая участки рубцевания.

Компьютерная томография не имеет больших преимуществ перед УЗИ и используется в основном для:
- дифференциации пиелонефрита с опухолевыми процессами;
- уточнения особенностей паренхимы почек (при остром пиелонефрите позволяет детализировать деструктивные изменения в почечной паренхиме), лоханок, сосудистой ножки, лимфатических узлов, паранефральной клетчатки.

Преимуществом МРТ является возможность её применения при непереносимости контрастных препаратов, содержащих йод, а также при ХПН, когда введение контрастных веществ противопоказано.

Биопсия почек для диагноза не имеет большого значения в связи с очаговым характером поражения.

В диагностике хронического пиелонефрита важную роль играют анамнестические указания на перенесённые ранее эпизоды острого пиелонефрита (в том числе гестационного у женщин), цистита, других инфекций мочевого тракта.

Дифференциальная диагностика

При остром пиелонефрите необходимо исключить холецистит, панкреатит, аппендицит, у женщин — аднексит (и другую гинекологическую патологию), у мужчин — заболевания простаты. У детей, больных пожилого и старческого возраста следует иметь в виду необходимость дифференциальной диагностики острого пиелонефрита с острыми инфекциями (грипп, пневмония, некоторые кишечные инфекции). Большие трудности возникают при дифференциальной диагностике апостематозного нефрита. В этих случаях наиболее диагностически достоверна компьютерная томография.

Диагностические критерии острого пиелонефрита:
- боль в поясничной области, лихорадка, озноб, избыточная потливость, дизурия;
- положительный симптом Пастернацкого;
- положительные результаты экспресс-теста на бактериурию и лейкоцитурию.

У женщин нужно исключить гинекологическую патологию, у мужчин — заболевания простаты.

Хронический пиелонефрит латентного течения по клинической картине сходен с хроническим ГН латентного течения, хроническим интерстициальным нефритом, гипертонической болезнью, а также туберкулёзом почек, поэтому дифференциальная диагностика основывается на выявлении асимметричного характера поражения почек (сцинтиграфия, экскреторная урография, УЗИ), характерных изменений осадка мочи, данных анамнеза.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения

Лечение пиелонефрита должно быть комплексным, длительным, индивидуальным, направленным на устранение причины в каждом конкретном случае.

Перед началом лечения необходимо:

- исключить факторы, утяжеляющие течение заболевания (обструкцию мочевых путей, СД, беременность и др.);
- установить вид возбудителя, его чувствительность к антибиотикам и химиопрепаратам;
- уточнить состояние уродинамики (отсутствие или наличие нарушений пассажа мочи);
- определить степень активности инфекционно-воспалительного процесса;
- оценить функцию почек.

Острый пиелонефрит без признаков обструкции подлежит незамедлительному лечению антибактериальными препаратами. При обструктивном пиелонефрите лечение начинают с восстановления пассажа мочи с помощью установки катетера, стента или проведения нефростомии. Без восстановления пассажа мочи применение антибактериальных препаратов опасно (высокий риск развития бактериемического шока).

Лечение хронического пиелонефрита условно подразделяется на два этапа:

- лечение в период обострения (практически не отличается по своим принципам от лечения острого пиелонефрита);
- противорецидивное лечение.

Антибактериальные препараты, применяемые для лечения пиелонефрита, должны обладать высокими бактерицидными свойствами, широким спектром действия, минимальной нефротоксичностью и выделяться с мочой в высоких концентрациях. Используют следующие средства:

- антибиотики;
- нитрофураны;
- нефторированные хинолоны (производные налидиксовой и пипемидиевой кислоты);
- производные 8-оксихинолина;
- сульфаниламиды;
- растительные уроантисептики.

Основой антибактериальной терапии являются антибиотики, и среди них группа β-лактамов: аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) характеризуются весьма высокой природной активностью в отношении кишечной палочки, протея, энтерококков. Основным их недостатком является подверженность действию ферментов — бета-лактамаз, вырабатываемых многими клинически значимыми возбудителями. В настоящее время аминопенициллины не рекомендованы для лечения пиелонефрита (за исключением пиелонефрита беременных) из-за высокого уровня резистентных штаммов *E. coli* (свыше 30%) к этим антибиотикам, поэтому препаратами выбора при эмпирической терапии являются защищённые пенициллины

(амоксициллин+клавуланат, ампициллин+сульбактам), высокоактивные в отношении как грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, так и в отношении грамположительных микроорганизмов, включая пенициллинорезистентные золотистые и коагулазонегативные стафилококки. Уровень резистентности штаммов кишечной палочки к защищённым пенициллинам не высок. Назначают амоксициллин+клавуланат внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или парентерально по 1,2 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

«Флемоклав Солютаб®»* — инновационная лекарственная форма амоксициллина с клавулановой кислотой. Препарат относится к группе ингибиторзащищённых аминопенициллинов и обладает доказанной эффективностью при инфекциях почек и нижних мочеполовых путей. Разрешён к применению у детей с 3 мес и беременных.

Таблетка «Солютаб» формируется из микросфер, защитная оболочка которых предохраняет содержимое от действия желудочного сока и растворяется только при щелочном значении pH, т.е. в верхних отделах тонкого кишечника. Это обеспечивает препарату «Флемоклав Солютаб®» наиболее полное всасывание активных компонентов по сравнению с аналогами. При этом воздействие клавулановой кислоты на микрофлору кишечника остаётся минимальным. Достоверное уменьшение частоты нежелательных лекарственных реакций (особенно диареи) при применении «Флемоклава Солютаб®» у детей и взрослых подтверждено клиническими исследованиями.

Форма выпуска препарата «Флемоклав Солютаб®» (диспергируемые таблетки) обеспечивает удобство приёма: таблетку можно принять целиком или растворить в воде, приготовить сироп либо суспензию с приятным фруктовым вкусом.

При осложнённых формах пиелонефрита и подозрении на инфекцию, вызванную синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут использоваться карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (пиперациллин, азлоциллин). Однако следует учитывать высокий уровень вторичной резистентности данного возбудителя к этим препаратам. Антисинегнойные пенициллины не рекомендуется применять в качестве монотерапии, так как возможно быстрое развитие устойчивости микроорганизмов в процессе лечения, поэтому используют комбинации этих препаратов с ингибиторами бета-лактамаз (тикарциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам) или в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. Препараты назначаются при осложнённых формах пиелонефрита, тяжёлых госпитальных инфекциях мочевыделительной системы.

Наряду с пенициллинами широко применяют и другие β-лактамы, в первую очередь цефалоспорины, которые накапливаются в паренхиме почки и моче в высоких концентрациях и обладают умеренной нефротоксичностью. Цефалоспорины занимают в настоящее время первое место среди всех антимикробных средств по частоте применения у стационарных больных.

* Печатается на правах рекламы.

В зависимости от спектра антимикробного действия и степени устойчивости к бета-лактамазам цефалоспорины подразделяются на четыре поколения. Цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин и др.) ввиду ограниченного спектра активности (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*) при остром пиелонефрите не применяются. Более широким спектром активности, включающим кишечную палочку и ряд других энтеробактерий, характеризуются цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим и др.). Они используются в амбулаторной практике для лечения неосложнённых форм пиелонефрита. Чаще действие этих препаратов шире, чем препаратов 1-го поколения (цефазолин, цефалексин, цефрадин и др.). При осложнённых инфекциях используют цефалоспорины 3-го поколения как для приёма внутрь (цефиксим, цефтибутен и др.), так и для парентерального введения (цефотаксим, цефтриаксон и др.). Для последнего характерны более длительный период полувыведения и наличие двух путей выведения — с мочой и желчью. Среди цефалоспоринов 3-го поколения некоторые препараты (цефтазидим, цефоперазон и ингибиторзащищённый цефалоспорин цефоперазон+сульбактам) активны против синегнойной палочки. Цефалоспорины 4-го поколения (цефепим), сохраняя свойства препаратов 3-го поколения в отношении грамотрицательных энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*, более активны в отношении грамположительных кокков.

При лечении осложнённых форм пиелонефрита, серьёзных внутрибольничных инфекциях применяют аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, амикацин), которые оказывают мощное бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, в том числе на синегнойную палочку, являясь при них средствами выбора. В тяжёлых случаях их комбинируют с пенициллинами, цефалоспоринами. Особенностью фармакокинетики аминогликозидов является их плохое всасывание в ЖКТ, поэтому их вводят парентерально. Препараты выводятся почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. Основными недостатками всех аминогликозидов являются выраженная ототоксичность и нефротоксичность. Частота снижения слуха достигает 8%, поражения почек (неолигурическая почечная недостаточность; как правило, обратимая) — 17%, что диктует необходимость контролировать уровень калия, мочевины, креатинина сыворотки крови во время лечения. В связи с доказанной зависимостью выраженности нежелательных реакций от уровня концентрации препаратов в крови предложено введение полной суточной дозы препаратов однократно; при таком же режиме дозирования уменьшается риск нефротоксического действия.

Факторами риска развития нефротоксичности при применении аминогликозидов являются:

- престарелый возраст;
- повторное применение препарата с интервалом менее года;
- хроническая терапия диуретиками;
- сочетанное применение с цефалоспоринами в высоких дозах.

В последние годы препаратами выбора в лечении пиелонефрита как в амбулаторных условиях, так и в стационаре, считаются фторхинолоны 1-го поколения (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), которые активны в отношении большинства возбудителей инфекции мочеполовой систе-

мы и обладают низкой токсичностью, длительным периодом полувыведения, что даёт возможность приёма 1–2 раза в сутки; хорошо переносятся больными, создают высокие концентрации в моче, крови и ткани почки, могут применяться внутрь и парентерально (исключение норфлоксацин: применяется только перорально).

Препараты нового (2-го) поколения фторхинолонов (предложены для применения после 1990 г.): левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин — проявляют существенно более высокую активность в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), при этом по активности в отношении грамотрицательных бактерий не уступают ранним (исключение составляет синегнойная палочка).

Наиболее высокой активностью против *P. aeruginosa* обладает ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин («Ципринол»)* — системный фторхинолон с широким спектром противомикробного действия. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамотрицательных и на некоторые грамположительные микроорганизмы. К ципрофлоксацину *in vitro* умеренно чувствительны некоторые внутриклеточные возбудители.

Дозировка

Таблетки принимаются целиком с небольшим количеством жидкости. Для внутривенного введения лучше всего применять короткую инфузию (60 мин).

При тяжёлых осложнённых инфекциях и в зависимости от возбудителя (например, при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*) суточную дозу можно увеличить до 750 мг 3 раза при приёме внутрь или до 400 мг 3 раза внутривенно.

Показания

- Бактериальные инфекции мочевыводящих и нижних отделов дыхательных путей, уха, горла и носа, костей и суставов, кожи, мягких тканей, половых органов.
- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах, в частности, в урологии, гастроэнтерологии (в комбинации с метронидазолом) и ортопедической хирургии.
- Бактериальная диарея.
- Абдоминальные и гепатобилиарные инфекции.
- Тяжёлые системные инфекции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или другим хинолонам.
- Беременность и кормление грудью.
- Не рекомендуется применение ципрофлоксацина у детей и подростков в период роста.

Упаковка

10 таблеток по 250 мг, 500 мг или 750 мг;
раствор для инфузий (конц.) 100 мг в 10 мл № 5 (амп.);
раствор для инфузий 200 мг в 100 мл № 1 (фл.).

* Печатается на правах рекламы.

В большинстве случаев при пиелонефрите фторхинолоны применяются внутрь, при тяжёлых формах, генерализации инфекции — парентерально (возможна «ступенчатая» терапия) (см. табл. 16-1).

Таблица 16-1. Эмпирическая антибактериальная терапия пиелонефрита

Пиелонефрит острый или обострение хронического (лёгкой и средней степени тяжести) — вне стационара (амбулаторные больные)	
Препараты выбора	**Альтернативные препараты**
Амоксициллин+клавулановая кислота внутрь по 375 −625 мг 3 раза в сутки Левофлоксацин внутрь по 250 мг 1 раз в сутки Ломефлоксацин внутрь по 400 мг 1 раз в сутки Норфлоксацин внутрь по 400 мг 2 раза в сутки Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки Пефлоксацин внутрь по 400 мг 2 раза в сутки Ципрофлоксацин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки	Ко-тримоксазол внутрь по 480 мг 2 раза в сутки после еды Цефиксим внутрь по 400 мг 1 раз в сутки Цефтибутен внутрь по 400 мг 1 раз в сутки Цефуроксим внутрь по 250 мг 2 раза в сутки
Пиелонефрит (тяжёлые и осложнённые формы) — стационар	
Амоксициллин+клавулановая кислота внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки, внутрь по 625 мг 3 раза в сутки Левофлоксацин внутривенно по 500 мг 1 раз в сутки, внутрь по 500 мг 1 раз в сутки Офлоксацин внутривенно по 200 мг 2 раза в сутки, внутрь по 200 мг 2 раза в сутки или Пефлоксацин внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки, внутрь по 400 мг 2 раза в сутки или Ципрофлоксацин внутривенно по 200 мг 2 раза в сутки, внутрь по 250 мг 2 раза в сутки	Гентамицин внутривенно или внутримышечно по 80 мг 3 раза в сутки [3–4 мг/(кг×сут)], или Тикарциллин+клавулановая кислота внутривенно по 3,2 г 3–4 раза в сутки или Имипенем+циластин внумышечно по 500 мг 2 раза в сутки или Цефотаксим внутривенно или внутримышечно по 1–2 г 2–3 раза в сутки или Цефтазидим внутривенно или внумышечно по 1–2 г 2–3 раза в сутки или Цефтриаксон внутривенно или внумышечно по 1–2 г 1 раз в сутки Цефоперазон внутривенно по 2 г 2–3 раза в сутки

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3–4 ч (норфлоксацин) до 18 ч (пефлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина и ломефлоксацина. При тяжёлой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов, при нарушении функции печени — пефлоксацина.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин — 10–30%, остальные — менее 10%) [Страчунский Л.С. и др., 2000].

При назначении ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

К возможным, но очень редким (0,01–0,001%) нежелательным реакциям можно отнести воспалительные реакции со стороны сухожилий (связаны с нарушением синтеза пептидогликана в структуре сухожилий), тендиниты и тендовагиниты (чаще ахиллова сухожилия, реже плечевого сустава), в связи с чем рекомендуется с осторожностью применять у пожилых больных, находящихся на гормональной терапии. У больных СД возможно развитие гипо- или гипергликемии.

Фторхинолоны не разрешены у беременных и детей до 16 лет из-за риска хондротоксичности. Допускается назначение фторхинолонов детям по жизненным показаниям (тяжёлые инфекции, вызванные полирезистентными штаммами бактерий).

В лечении особо тяжёлых осложнённых форм пиелонефрита препаратами резерва, обладающими сверхшироким спектром действия и устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз, являются карбапенемы (имипенем+циластатин, меропенем). Показаниями к применению карбапенемов являются:

- генерализация инфекции;
- бактериемия;
- сепсис;
- полимикробная инфекция (сочетание грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов);
- присутствие атипичной флоры;
- неэффективность ранее применявшихся антибиотиков, в том числе бета-лактамных.

Клиническая эффективность карбапенемов составляет 98–100%. Карбапенемы являются средством выбора для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, прежде всего *Klebsiella spp.* или *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, а также хромосомные бета-лактамазы класса С (*Enterobacter spp.* и др.), которые наиболее распространены в отделениях интенсивной терапии и трансплантации органов. В качестве альтернативы для эрадикации энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, возможно использование защищённых β-лактамов (тикарциллин+клавулановая кислота, пиперациллин+тазобактам) или цефепима (оптимально при установленной к ним чувствительности). Следует помнить, что карбапенемы не активны в отношении метициллинрезистентных стафилококков, а также атипичных возбудителей — хламидий и микоплазм.

Наряду с антибиотиками в лечении пиелонефрита используют и другие противомикробные средства, которые вводят в схемы длительной терапии после отмены антибиотиков, иногда назначают в комбинации с ними, чаще для профилактики обострений хронического пиелонефрита. К ним относят:

- нитрофураны (нитрофурантоин, фуразидин);
- 8-оксихинолины (нитроксолин);
- налидиксовую и пипемидиевую кислоту;
- комбинированные противомикробные препараты (ко-тримоксазол).

Существенное влияние на противомикробную активность некоторых препаратов может оказать pH мочи. Увеличение активности в кислой среде (pH<5,5) отмечено у аминопенициллинов, нитрофуранов, оксихинолинов, налидиксовой кислоты, в щелочной среде — у аминогликозидов, цефалоспоринов, полусинтетических пенициллинов (карбенициллин), сульфаниламидов, макролидов (эритромицин, клиндамицин).

При наличии ХПН в обычной дозе можно назначать антибиотики, которые подвергаются метаболизму в печени: азитромицин, доксициклин, пефлоксацин, хлорамфеникол, цефаклор, цефоперазон, эритромицин. Не рекомендуют назначать аминогликозиды, тетрациклины, нитрофураны, ко-тримоксазол. Следует иметь в виду, что нефротоксичность различных ЛС возрастает в условиях использования диуретиков и при почечной недостаточности.

Тактика лечения

Обычно лечение пиелонефрита (после того, как исключены нарушения пассажа мочи) начинают до результатов бактериологического исследования культуры, выделенной из посевов мочи, и определения её чувствительности к антибиотикам (эмпирическая антибактериальная терапия). В эмпирическом подходе определяющими являются локализация, характер (острый или хронический) и выраженность инфекционного процесса. После получения результатов микробиологического исследования терапия должна быть откорректирована.

Для лечения тяжёлого и осложнённого пиелонефрита необходима госпитализация. Лечение, как правило, начинают с парентерального введения антибиотиков. После нормализации температуры тела (в течение 3–5 дней) возможно продолжение лечения с использованием антибактериальных препаратов для приёма внутрь (ступенчатая терапия). Вне зависимости от функционального состояния почек первую дозу препаратов (дозу насыщения) вводят полностью, в дальнейшем её корректируют с учётом функции почек.

Выделяют средства 1-го ряда, или средства выбора, которые считаются оптимальными, и средства 2-го ряда, или альтернативные (табл. 16-1).

Длительность лечения антибиотиками при остром пиелонефрите составляет 10–14 дней, при обострении хронического пиелонефрита — 10–21 день. После окончания терапии необходимо контрольное исследование мочи, в том числе бактериологическое. При персистировании инфекционного агента назначают повторный курс лечения антибиотиками с учётом чувствительности к ним возбудителя. Во время лечения необходимо выпивать не менее 1,5 л жидкости в сутки.

Лечение пиелонефрита у отдельных групп пациентов

У беременных с острым пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита антибиотикотерапия должна проводиться в госпитальных условиях.

Терапию начинают с препаратов для парентерального введения. В последующем переходят на пероральный приём лекарств. Препаратами выбора являются ампициллин (не показан при угрозе выкидыша), амоксициллин+клавулановая кислота, цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефу-

роксим и др.). При тяжёлом пиелонефрите и выявлении клебсиелл или синегнойной палочки, которые устойчивы к пенициллинам (в том числе к карбенициллину) и цефалоспоринам, оправдано применение гентамицина (в III триместре).

Препаратами резерва являются карбапенемы.

На протяжении всей беременности противопоказано лечение антибиотиками тетрациклинового ряда и фторхинолонами.

При более лёгком течении пиелонефрита могут быть использованы препараты налидиксовой кислоты, производные 8-оксихинолина (нитроксолин) и нитрофураны (фурадонин, фуразидин).

Длительность терапии должна быть не менее 14 дней (5 дней парентеральное введение препарата, далее — внутрь), а при необходимости и более длительный срок.

В группе пациенток с риском развития гестационного пиелонефрита, обострений хронического пиелонефрита бессимптомной бактериурией целесообразно назначение фитопрепарата канефрон Н• по 2 драже или 50 капель 3 раза в день курсами по 10 дней каждого месяца гестации или, при необходимости, непрерывно.

В период лактации возможно назначение цефалоспоринов (цефаклор, цефтрибутен), нитрофурантоина, фуразидина, гентамицина.

Противопоказано назначение фторхинолонов и ко-тримоксазола.

У **больных пожилого возраста** частота возникновения ИМП, в том числе старческого пиелонефрита, значительно возрастает из-за осложняющих факторов:

- гиперплазии простаты у мужчин;
- снижения уровня эстрогенов у женщин в период менопаузы.

Это необходимо учитывать при медикаментозном или оперативном лечении простаты у мужчин и местном интравагинальном или периуретральном применении гормональных кремов, содержащих эстрогены (овестин•), у женщин.

Антибактериальную терапию следует проводить при наличии клинических признаков бактериальной инфекции; не стремиться к полному бактериологическому излечению, прежде всего в отношении бессимптомной бактериурии, так как это маловероятно и требует длительных курсов терапии с риском лекарственных осложнений.

Антибактериальная терапия пиелонефрита единственной почки проводится по общепринятой методике. При этом необходимо тщательно учитывать нефротоксичность препаратов (избегать назначения аминогликозидов, цефалоспоринов 1-го поколения, карбапенемов).

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Ранние (48–72 ч)

Положительная клиническая динамика:

- снижение лихорадки;
- уменьшение проявлений интоксикации;
- улучшение общего самочувствия;
- нормализация функционального состояния почек;
- стерильность мочи через 3–4 дня лечения.

Поздние (14–30 дней)

Стойкая положительная клиническая динамика:

- отсутствие рецидивов лихорадки;
- отсутствие ознобов в течение 2 нед после окончания антибактериальной терапии;
- отрицательные результаты бактериологического исследования мочи на 3–7-й день после окончания антибактериальной терапии.

Окончательные (1–3 мес)

Отсутствие повторных ИМП в течение 12 нед после окончания антибактериальной терапии.

Профилактика рецидивов и повторных инфекций

При частых обострениях пиелонефрита (более двух в течение 6 мес) общепринятый подход к профилактике заключается в назначении ежемесячных профилактических курсов (1–2 нед) антибактериальных средств, однако достоверных данных, свидетельствующих о целесообразности таких курсов, в настоящее время не получено. У больных пожилого возраста и больных с установленным на длительное время мочевым катетером риск осложнений терапии существенно превышает потенциальную пользу.

После устранения симптомов ИМП (острой или обострения хронической), проводят длительную профилактическую терапию. Рекомендуются двух- или трёхмесячный приём нитрофуранов, препаратов налидиксовой или пипемидиевой кислот, фитотерапия, особенно у больных, склонных к рецидивам. В промежутке между курсами приёма антибактериальных средств предпочтительно лечение травами (толокнянка, лист брусники, листья земляники лесной, листья берёзы, ягоды клюквы, ягоды брусники и т.д.) и сложными сборами. Весьма актуально использование стандартизованных фитопрепаратов, существующих в удобных, готовых для применения лекарственных формах (канефрон Н, фитолизин и др.). Использование сборов трав в период высокой активности воспалительного процесса существенно не влияет на бактериурию, но улучшает уродинамику. В период стихания процесса фитотерапия оказывает выраженное противовоспалительное действие и может использоваться как в сочетании с вышеперечисленными химиопрепаратами, так и отдельно в качестве поддерживающей многомесячной терапии. Иногда, при наличии противопоказаний к активной антибактериальной терапии, фитопрепараты становятся терапией 1-й линии.

Диета при хроническом пиелонефрите близка к физиологической, ограничение соли рекомендуется лишь при наличии артериальной гипертензии и отёках. Должен быть адекватный режим потребления жидкости — 1,5–2 л ежедневно. Больным хроническим пиелонефритом вне обострения с достаточной функцией почек и без выраженной артериальной гипертензии (до 170/100 мм рт.ст.) может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение (обычно питьевые курорты): Трускавец, Железноводск, Минеральные воды, Кисловодск, Саирме, Карловы Вары.

Глава 17
Мочекаменная болезнь

Мочекаменная болезнь (нефролитиаз) — второе по распространённости заболевание почек, встречающееся в любом возрасте, характеризующееся отложением конкрементов в ЧЛС почек и мочевых путях. Заболеваемость нефролитиазом в индустриально развитых странах растёт параллельно распространению ожирения и в настоящее время составляет 1–2%. При коралловидном нефролитиазе конкремент целиком выполняет ЧЛС. Различают кальциевый (карбонатный), оксалатный, уратный, фосфатный нефролитиаз. Реже выявляют цистиновые, ксантиновые, белковые, холестериновые камни.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В этиологии первичного нефролитиаза (мочекаменной болезни) играют роль чрезмерное употребление животных белков и соли, дефицит калия и кальция, ожирение, алкоголизм, генетические, экологические факторы. Секреция уратов и кальция нарушена при свинцовой и кадмиевой интоксикации. У 40–50% больных с часто рецидивирующим кальциевым нефролитиазом обнаружена гиперкальциурия с аутосомно-доминантным типом наследования. Уменьшенное всасывание Ca в почечных канальцах и избыточное в ЖКТ вместе с ускоренной резорбцией костной ткани вызвано генетически предопределённым увеличением количества клеточных рецепторов к кальцитриолу. Описан развивающийся в молодом возрасте генетически наследуемый уратно-кальциевый литиаз с гипертензией, в основе которого лежит канальцевый дефект экскреции Ca и реабсорбции Na. Генетические нарушения обусловливают наиболее тяжёлые формы нефролитиаза при оксалозе, цистинозе, синдроме Леша–Найхана, гликогенозе I типа.

Патогенез связан с нарушением почечного ацидогенеза, сочетающимся с увеличением почечной экскреции или избыточным всасыванием в ЖКТ формирующих конкремент метаболитов. Избыточное потребление животного белка приводит не только к гиперурикозурии, но и к увеличению синтеза щавелевой кислоты (гипероксалурия) и гиперкальциурии. Злоупотребление хлоридом натрия или дефицит в пище калия также приводит к гиперкальциурии (за счёт усиления всасывания Ca в ЖКТ и поступления из костной ткани), гипероксалурии и снижению экскреции цитратов — ингибиторов роста камней, а также усиливает остеопороз. Алкоголь индуцирует гиперурикемию (внутриклеточный распад АТФ, снижение тубулярной секреции уратов) и гиперкальциурию. Помимо гиперэкскреции

указанных камнеобразующих солей, в патогенезе нефролитиаза важную роль играют стойкий сдвиг pH мочи, дегидратация и олигурия, нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, беременность, атония кишечника).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют первичный и вторичный нефролитиаз, осложняющий обменные, общие, системные, инфекционные заболевания, а также лекарственную болезнь.

ДИАГНОСТИКА

Основана на типичной клинической картине (почечная колика с гематурией и положительным симптомом Пастернацкого) и инструментальных методах.

Клиническая картина

Характеризуется болевым синдромом разной степени интенсивности, хроническим течением, частым присоединением пиелонефрита, исходом в ХПН при двустороннем поражении.

- *Лоханочный нефролитиаз.* Вызван отложением мелких конкрементов в почечной лоханке. Наблюдают рецидивирующее течение с повторными приступами мучительных болей, вызванных острой обструкцией мочевых путей конкрементом, — почечной коликой с гематурией.
- *Чашечно-лоханочный (коралловидный) нефролитиаз.* Наиболее тяжёлая, более редкая форма нефролитиаза, вызванная конкрементом, занимающим всю ЧЛС. При коралловидном нефролитиазе почечные колики не развиваются. Периодически беспокоят малоинтенсивные боли в пояснице, эпизодически обнаруживают макрогематурию, особенно часто присоединяется вторичный пиелонефрит, медленно прогрессирует ХПН.
- *Острые осложнения.* Включают вторичный (обструктивный) пиелонефрит (см. главу «Пиелонефрит»), постренальную ОПН, форникальное кровотечение.
- *Хронические осложнения.* При одностороннем нефролитиазе приводят к атрофии паренхимы почки за счёт её гидронефротической трансформации, а также к формированию пионефроза, реноваскулярной гипертензии. Исходом двустороннего нефролитиаза нередко бывает сморщивание почек с развитием терминальной ХПН.

Осмотр и физическое обследование

- Возможно повышение температуры тела при присоединении бактериальной инфекции.
- Положительный симптом Пастернацкого.

Лабораторные исследования

- Мониторирование уровня лейкоцитов и креатинина крови, а также величины лейкоцитурии и бактериурии позволяет своевременно диагностировать осложнения нефролитиаза.

- В уточнении этиологии нефролитиаза важную роль играют определение в крови уровня кальция, фосфора, мочевой кислоты, щавелевой кислоты, паратиреоидного гормона (ПТГ), а также исследование типа кристаллурии и состава мочевых конкрементов.
- При коралловидных конкрементах или часто рецидивирующем нефролитиазе необходимо определение суточной экскреции кальция, фосфатов, мочевой кислоты, щавелевой кислоты, аминокислот (цистина), цитратов, а также измерение после специальных нагрузок pH мочи, титруемой кислотности, экскреции аммонийных ионов.

Инструментальные исследования

- Косвенный признак нефролитиаза при динамической реносцинтиграфии и хромоцистоскопии — асимметрия экскреторной функции почек.
- При УЗИ обнаруживают конкременты в ЧЛС (в том числе *рентгенонегативные* — уратные, цистиновые, коралловидные).
- Внутривенная субтракционная урография (с цифровой обработкой рентгеновского изображения) позволяет обнаружить конкременты не только в ЧЛС, но и в мочеточнике.
- Компьютерную томографию и антеградную пиелоуретерографию используют для дифференциальной диагностики рентгенонегативного конкремента или камня в мочеточнике от опухоли, некротического папиллита, туберкулёза мочевой системы.

Дифференциальная диагностика

Часто рецидивирующий нефролитиаз, коралловидные конкременты требуют исключения вторичного нефролитиаза: аденомы паращитовидных желёз (первичный гиперпаратиреоз), подагры, миелопролиферативных заболеваний, синдрома нарушенного всасывания, хронического пиелонефрита со вторичной гиперфосфатурией, саркоидоза, туберкулёза, мочеполового шистосомоза, а также лекарственного нефролитиаза (вследствие приёма салуретиков, НПВС, интоксикации витамином D, молочно-щелочного синдрома).

ЛЕЧЕНИЕ

Включает консервативные и хирургические методы.

При мелких конкрементах, не нарушающих оттока мочи, лечение направлено на их изгнание. Используют водную нагрузку, салуретики, препараты группы терпена (цистенал*, олиметин*), спазмолитики (см. главу «Почечная колика»).

- Литолиз (растворение камней) эффективен при уратном нефролитиазе. Литолиз проводят цитратными препаратами (магурлит*, калий-натрий-гидроген цитрат, гидрокарбонат калия), дозировку которых подбирают индивидуально, доводя pH мочи до 6–6,5, а диурез — до 100–150 мл/ч.
- Экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ). Воздействует на конкремент в ЧЛС сфокусированной ударной волной частотой 200–400 в минуту. Дистанционная ЭУВЛ обеспечивает разрушение

конкремента в лоханке и мочеточнике при размере камня не более 25 мм в диаметре. Чрескожную контактную ЭУВЛ применяют у больных с коралловидным нефролитиазом. Отхождение фрагментов разрушенного коралловидного конкремента обеспечивается дренированием ЧЛС пункционной нефростомией. Значительно ускоряет отхождение фрагментов конкрементов комплексный растительный препарат канефрон Н®, сочетающий в себе, среди прочих, спазмолитическое, мочегонное, антимикробное и противовоспалительное действия. Хорошая переносимость препарата позволяет использовать его для длительной профилактики мочекамнеобразования. Противопоказания к ЭУВЛ включают обострение хронического пиелонефрита, наличие консервативной стадии ХПН, гидронефроз, макрогематурию, гипокоагуляцию, тяжёлую сердечную недостаточность, аневризму брюшного отдела аорты, дыхательную недостаточность, мерцательную аритмию, наличие искусственного водителя ритма, беременность.

Хирургическое лечение показано при обструктивном гнойном пиелонефрите, постренальной ОПН, быстром прогрессировании ХПН, затяжном нарушении оттока мочи с формированием гидронефроза, рецидивирующей массивной макрогематурии. Хирургическое лечение состоит в оперативном удалении камня (пиелолитотомии, пиелонефролитотомии). При пионефрозе с утратой функции почки выполняют нефрэктомию.

Профилактика нефролитиаза включает фармакологическую и диетическую коррекцию. Увеличение диуреза до 2,5–3 л за счёт расширения питьевого режима рекомендуют при всех видах мочекаменной болезни. При уратном, кальциевом и оксалатном литиазе показано увеличение потребления калия и цитратов. Цитраты, ощелачивая мочу, повышают растворимость уратов, а также связывают Са в ЖКТ, тем самым урежая рецидивы кальциевого нефролитиаза. Необходимо ограничение в диете животного белка и соли, а также продуктов, содержащих вещества, участвующие в образовании конкремента. Так, при уратном литиазе исключают мясные, богатые пуринами продукты, алкоголь, при оксалурии — щавель, шпинат, ревень, бобовые, стручковый перец, салат, шоколад.

Замещение животных белков растительными (соепродуктами) усиливает связывание Са в ЖКТ и снижает его концентрацию в моче, в то же время при кальциевом нефролитиазе не следует резко ограничивать потребление кальция: низкокальциевая диета усиливает всасывание Са в ЖКТ, увеличивает оксалурию и может индуцировать остеопороз. Для уменьшения гиперкальциурии используют тиазиды (гидрохлоротиазид 50–100 мг/сут месячными курсами 5–6 раз в год) под контролем уровня мочевой кислоты, кальция и калия крови. При выраженной гиперурикозурии назначают аллопуринол. Применение аллопуринола эффективно и для профилактики оксалатно-кальциевого нефролитиаза.

Глава 18
Подагрическая нефропатия

Понятие подагрическая нефропатия включает различные формы поражения почек, вызванные нарушениями пуринового обмена и другими метаболическими и сосудистыми изменениями, свойственными подагре. Подагрой страдают 1–2% населения, преимущественно мужчины, при этом поражение почек развивается у 30–50% больных подагрой. При стойком бессимптомном повышении уровня мочевой кислоты крови более 8 мг/дл риск развития ХПН увеличен в 3–10 раз. У каждого 4-го больного подагрой развивается терминальная ХПН.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основные патогенетические механизмы подагрической нефропатии связаны с повышением синтеза мочевой кислоты в организме, а также с развитием дисбаланса между процессами канальцевой секреции и реабсорбции уратов. Гиперпродукция мочевой кислоты вызвана дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Последнюю контролируют гены, локализованные в Х-хромосоме, что объясняет, почему подагрой заболевают преимущественно лица мужского пола. Полный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы приводит к синдрому Леша–Найхана, характеризующемуся ранним и особенно тяжёлым течением подагры. К гиперурикемии приводит также усиленное внутриклеточное разрушение АТФ — дефект, свойственный гликогенозу (I, III, V типа), врождённой непереносимости фруктозы, хроническому алкоголизму.

В то же время у большинства больных первичной подагрой диагностируют нарушения канальцевых функций почек: снижение секреции, усиление различных фаз реабсорбции. Важную роль в патогенезе играет способствующий кристаллизации уратов в моче дефект канальцевого ацидогенеза, приводящий к образованию при подагре мочи со стойко кислой реакцией (pH <5).

Повреждающее почки действие гиперурикозурии приводит к уратному нефролитиазу со вторичным пиелонефритом, поражению уратами интерстициальной ткани почек с развитием хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), а также к ренальной ОПН за счёт внутриканальцевой обструкции кристаллами мочевой кислоты (острой мочекислой нефропатии). Гиперурикемия за счёт активации почечной РААС и циклооксигеназы-2 усиливает продукцию ренина, тромбоксана и фактора пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В результате развивается афферентная

артериолопатия с почечной гипертензией и последующим гломерулосклерозом. Свойственные подагре абдоминальный тип ожирения, гиперлипидемия с резистентностью к инсулину, гиперфосфатемия способствуют развитию выраженного атеросклероза почечных артерий с реноваскулярной гипертензией, формированию двусторонних медуллярных почечных кист, присоединению к уратному кальциевого нефролитиаза.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинические формы подагрической нефропатии:
- уратный нефролитиаз;
- ХТИН;
- острую мочекислую нефропатию.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клинически диагноз подагры наиболее вероятен при развитии острого артрита на фоне ярких признаков метаболического синдрома — алиментарного ожирения абдоминального типа в сочетании с объём-Na-зависимой гипертензией, атерогенной гиперлипидемией, гиперинсулинемией, микроальбуминурией.

- *Уратный нефролитиаз* характеризуется, как правило, двусторонним поражением, частыми рецидивами камнеобразования, иногда коралловидным нефролитиазом. Уратные камни рентгенонегативны, лучше визуализируются на эхографии. Вне приступа изменения в анализах мочи часто отсутствуют. При почечной колике обнаруживают гематурию, уратную кристаллурию. При затянувшейся почечной колике нефролитиаз иногда приводит к атаке вторичного пиелонефрита, постренальной ОПН; при длительном течении — к гидронефротической трансформации почки, пионефрозу.
- *Хронический ТИН* характеризуется стойким мочевым синдромом, часто сочетающимся с артериальной гипертензией. При этом протеинурия, не превышающая 2 г/л, более чем у половины больных сопутствует микрогематурии. Конкрементов обычно не обнаруживают, однако отмечают эпизоды макрогематурии с преходящей олигурией и азотемией, провоцируемые дегидратацией, респираторными заболеваниями. У 1/3 больных обнаруживают двусторонние медуллярные кисты (0,5–3 см в диаметре). Типично раннее присоединение гипостенурии и никтурии, а также гипертензии с гломерулосклерозом. Артериальная гипертензия обычно носит контролируемый характер. Развитие трудноконтролируемой гипертензии свидетельствует о прогрессировании гломерулосклероза и нефроангиосклероза или формировании атеросклеротического стеноза почечной артерии.
- *Острая мочекислая нефропатия* манифестирует внезапно олигурией, тупыми болями в пояснице с дизурией и макрогематурией, нередко сочетающимися с атакой подагрического артрита, гипертоническим кризом, приступом почечной колики. Олигурия сопровождается выделением мочи красно-бурого цвета (уратная кристаллурия). При этом

концентрационная способность почек относительно сохранна, экскреция натрия с мочой не увеличена. В последующем олигурия быстро переходит в анурию. При усугублении внутриканальцевой обструкции образованием многочисленных уратных конкрементов в мочевых путях и в мочевом пузыре азотемия нарастает особенно высокими темпами, что делает этот вариант ургентной формой внезапно наступающей подагрической нефропатии.

Осмотр и физическое обследование

Часто больные подагрой страдают ожирением абдоминального типа.

Лабораторные исследования

Лабораторная диагностика подагры основана на диагностике нарушений обмена мочевой кислоты: обнаружении гиперурикемии (>7 мг/дл), гиперурикозурии (>1100 мг/сут), внутриклеточных кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости.

Инструментальные исследования

Кристаллы мочевой кислоты обнаруживают в содержимом тофусов методом поляризационной микроскопии.

Дифференциальная диагностика

Необходимо разграничение подагры и вторичных гиперурикемий. Известны следующие заболевания, часто сопровождающиеся нарушениями пуринового обмена:

- хроническая свинцовая интоксикация (свинцовая нефропатия);
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- анальгетическая нефропатия;
- распространённый псориаз;
- саркоидоз;
- бериллиоз;
- гипотиреоз;
- миелопролиферативные заболевания;
- поликистозная болезнь;
- цистиноз.

Индуцированную лекарствами вторичную гиперурикемию также необходимо дифференцировать от первичной подагры. К лекарствам, задерживающим мочевую кислоту почками, относят:

- тиазидные и петлевые диуретики;
- салицилаты;
- НПВС;
- никотиновую кислоту;
- этамбутол;
- циклоспорин;
- цитостатики;
- антибиотики.

Особенное значение придают диагностике ХПН (подагрической «маски» уремии), резко нарушающей почечную элиминацию мочевой кислоты.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение острой мочекислой нефропатии проводят в соответствии с принципами лечения ОПН, вызванной острой внутриканальцевой обструкцией (см. главу «ОПН»). При отсутствии анурии и признаков обструкции мочеточников уратами (постренальной ОПН) применяют консервативное лечение. Используют непрерывную интенсивную инфузионную терапию (400–600 мл/ч), включающую:

- изотонический раствор натрия хлорида;
- 4% раствор натрия гидрокарбоната;
- 5% раствор декстрозы;
- 10% раствор маннитола (3–5 мл/кг/ч);
- фуросемид (до 1,5–2 г/сут, дробными дозами).

При этом необходимо поддерживать диурез на уровне 100–200 мл/ч, а pH мочи — более чем 6,5, что обеспечивает растворение уратов и выведение мочевой кислоты. Одновременно назначают аллопуринол в дозировке 8 мг/(кг×сут). При отсутствии эффекта от указанной терапии в течение 60 ч больного переводят на острый гемодиализ.

Лечение хронических форм подагрической нефропатии комплексное и предусматривает решение следующих задач:

- коррекцию нарушений пуринового обмена;
- коррекцию метаболического ацидоза и pH мочи;
- нормализацию АД;
- коррекцию гиперлипидемии и гиперфосфатемии;
- лечение осложнений (в первую очередь — хронического пиелонефрита).

Диета — низкопуриновая, низкокалорийная; её следует сочетать с обильным щелочным питьём. Длительное соблюдение такой диеты снижает уровень мочевой кислоты крови на 10% (урикозурию — на 200–400 мг/сут), способствует нормализации массы тела, уровня липидов и фосфатов крови, а также метаболического ацидоза. При подагрической нефропатии в стадии ХПН следует использовать малобелковую диету (см. главу «ХПН»).

Аллопуринол уменьшает продукцию уратов и уровень мочевой кислоты крови, ингибируя фермент ксантиноксидазу. Способствует растворению уратов. Помимо контроля пуринового обмена, ксантиноксидаза приводит к образованию свободных радикалов, повреждающих сосудистый эндотелий. Гипоурикемическое действие аллопуринола коррелирует с его нефропротективным эффектом, связанным со снижением протеинурии, продукции ренина, свободных радикалов, а также с замедлением гломерулосклероза и нефроангиосклероза.

Показания к применению аллопуринола:

- бессимптомная гиперурикемия в сочетании с гиперурикозурией более 1100 мг/сут;
- подагрический ХТИН;
- уратный нефролитиаз;
- профилактика острой мочекислой нефропатии у онкологических больных и её лечение.

Суточная доза аллопуринола (от 200 до 600 мг/сут) зависит от выраженности гиперурикемии. Ввиду возможности обострения подагрического

артрита целесообразно начинать лечение аллопуринолом в стационаре и в течение 7–10 дней комбинировать препарат с НПВС или колхицином (1,5 мг/сут). В первые недели лечения уратного нефролитиаза аллопуринолом желательно сочетать его с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (магурлитом•, калий-натрий-гидроген цитратом, бикарбонатом калия, ацетазоламидом). При ХТИН дозу аллопуринола уменьшают по мере снижения КФ, а при выраженной ХПН он противопоказан. Аллопуринол усиливает эффект непрямых антикоагулянтов.

Урикозурические препараты корригируют гиперурикемию путём увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Их применяют при бессимптомной гиперурикемии, подагрическом ХТИН. Эти препараты противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе, ХПН. Чаще применяют пробенецид (начальная доза 0,5 г/сут), сульфинпиразон (0,1 г/сут), бензобромарон (0,1 г/сут). Возможна комбинация аллопуринола с бензобромароном или сульфинпиразоном. Урикозурическим эффектом обладает также лозартан.

Цитратные смеси (калий-натрий-гидроген цитрат, магурлит•, блемарен•) корригируют метаболический ацидоз, повышают pH мочи до 6,5–7 и за счёт этого растворяют мелкие уратные конкременты. Показаны при уратном нефролитиазе. Калий-натрий-гидроген цитрат или магурлит• принимают до еды 3–4 раза в сутки (суточная дозировка 6–18 г). При лечении необходим постоянный контроль pH мочи, так как её резкое ощелачивание может привести к кристаллизации фосфатов. Цитратные смеси противопоказаны при ХПН, активном пиелонефрите, следует с осторожностью применять их при гипертензии (содержат много натрия). Цитратные смеси неэффективны при крупных конкрементах, когда показана дистанционная литотрипсия или пиелолитотомия (см. главу «Нефролитиаз»).

Антигипертензивные препараты. В задачи гипотензивной терапии при подагрической нефропатии входит обеспечение нефропротективного и кардиопротективного эффекта. При лечении не следует использовать препараты, задерживающие мочевую кислоту (тиазидные и петлевые диуретики), усугубляющие гиперлипидемию (неселективные β-адреноблокаторы). Препараты выбора — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Гиполипидемические препараты. Статины (ловастатин, флувастатин, правастатин) применяют у больных подагрой с уровнем ЛНП > 130 мг/дл. При комбинации статинов с ингибиторами АПФ происходит усиление гиполипидемического и гипотензивного эффектов, а также снижение риска смертности от острого инфаркта миокарда за счёт уменьшения концентрации в крови С-реактивного белка и замедления гипертрофии левого желудочка. Нефропротективный эффект статинов также возрастает при их сочетании с ингибиторами АПФ, снижая протеинурию и стабилизируя КФ.

ПРОГНОЗ

Уратный нефролитиаз и подагрический ХТИН обычно возникают на одном из этапов многолетнего течения хронической тофусной подагры с атаками подагрического артрита и характеризуются длительным течением. В 30–40% случаев нефропатия является первым признаком почечной

«маски» подагры или развивается на фоне атипичного для подагры суставного синдрома (поражения крупных суставов, полиартрита, артралгий). Уратному нефролитиазу часто свойственно рецидивирующее течение с повторными эпизодами постренальной ОПН. Острой мочекислой нефропатии свойственно обратимое циклическое течение, типичное для ОПН, вызванной острой внутриканальцевой обструкцией (см. главу «ОПН»). Для подагрического ХТИН типично латентное или субклиническое течение.

К факторам риска развития ХПН при подагре относят:

- стойкую артериальную гипертензию;
- протеинурию более 1 г/л;
- присоединение хронического пиелонефрита;
- старческий возраст больного подагрой.

От клинической манифестации подагрической нефропатии до развития ХПН проходит в среднем 12 лет.

Глава 19
Диабетическая нефропатия

Сахарный диабет — группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (Всемирная организация здравоохранения, 1999). В клинической практике основную группу больных СД составляют пациенты с СД 1-го типа (инсулинзависимый СД) и СД 2-го типа (инсулиннезависимый СД).

При длительном воздействии гипергликемии на сосуды и нервную ткань организма возникают специфические структурно-функциональные изменения органов-мишеней, что проявляется развитием осложнений СД. Условно эти осложнения можно подразделить на микроангиопатии (повреждение сосудов мелкого и среднего калибра, макроангиопатии (повреждение сосудов крупного калибра) и нейропатию (повреждение нервной ткани).

ДН относят к микроангиопатиям. Её рассматривают в качестве позднего осложнения СД как 1-го, так и 2-го типа.

ДН — специфическое поражение сосудов почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием ХПН.

Во всём мире ДН с формированием ХПН рассматривают как основную причину смерти больных СД 1-го типа. У больных СД 2-го типа ДН стоит на втором месте среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. В Соединённых Штатах Америки и Японии ДН занимает первое место по распространённости среди всех заболеваний почек (35–40%), оттеснив на вторую-третью позицию такие первичные почечные заболевания, как ГН, пиелонефрит, поликистоз почек. В странах Европы «эпидемия» ДН носит менее угрожающий характер, но в структуре причин экстракорпорального лечения ХПН составляет 20–25%.

В России смертность от почечной недостаточности при СД 1-го типа, по данным Государственного регистра (1999–2000), не превышает 18%, что в 3 раза ниже уровня, регистрируемого в мире на протяжении последних 30 лет. При СД 2-го типа смертность от ХПН в России составляет 1,5%, что в 2 раза ниже мировой. По мнению экспертов, низкие показатели заболеваемости и смертности от осложнений СД в России не отражают истинной эпидемиологической ситуации в стране, а связаны с низким выявлением больных в регионах России.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие поражения почек при СД связывают с одновременным воздействием двух патогенетических факторов — метаболического (гипергликемия и гиперлипидемия) и гемодинамического (воздействие системной и внутриклубочковой гипертензии).

Гипергликемия выступает как основной инициирующий метаболический фактор в развитии диабетического поражения почек. При отсутствии гипергликемии изменений почечной ткани, характерных для СД, не выявляют.

Выделяют несколько механизмов нефротоксического действия гипергликемии:

- неферментное гликозилирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию;
- прямое токсическое воздействие глюкозы на ткань почек, приводящее к активации фермента протеинкиназы С, которая повышает проницаемость почечных сосудов;
- активацию окислительных реакций, приводящих к образованию большого количества свободных радикалов, которые обладают цитотоксическим действием.

Гиперлипидемия — другой метаболический фактор, участвующий в развитии и прогрессировании ДН. Повреждают почки модифицированные ЛНП, которые проникают через повреждённый эндотелий капилляров почечных клубочков и способствуют развитию в них склеротических процессов.

Внутриклубочковая гипертензия (высокое гидростатическое давление в капиллярах почечных клубочков) выступает в качестве основного гемодинамического фактора в развитии ДН. В основе этого феномена при СД лежит дисбаланс тонуса приносящей и выносящей артериолы почечного клубочка: с одной стороны, возникает «зияние» приносящей клубочковой артериолы вследствие токсического действия гипергликемии и активации вазодилатирующих гормонов, а с другой — констрикция выносящей почечной артериолы за счёт действия местного ангиотензина II.

Однако при СД как 1-го, так и 2-го типа АГ — самый мощный фактор прогрессирования почечной недостаточности, который по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходит влияние метаболических факторов (гипергликемии и гиперлипидемии).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадии развития и «естественное» течение ДН более детально изучены при СД 1-го типа, что связано с возможностью практически точной фиксации времени возникновения СД.

Современная классификация стадий развития ДН была разработана датским исследователем C.E. Mogensen в 1983 г. (табл. 19-1).

Таблица 19-1. Стадии развития диабетической нефропатии, предложенные C.E. Mogensen (1983)

Стадия ДН	Основные характеристики	Время появления от начала сахарного диабета
I. Гиперфункции почек	Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	Дебют СД
II. Начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков	Более 2 лет
	Экспансия мезангия, гиперфильтрация, нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	Более 5 лет
III. Начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут), нормальная или умеренно повышенная СКФ	Более 5 лет
IV. Выраженной ДН	Протеинурия, АГ, снижение скорости клубочковой фильтрафии, склероз 50–75% клубочков	Более 10–15 лет
V. Уремии	СКФ менее 10 мл/мин, тотальный гломерулосклероз	Более 15–20 лет

Протеинурия — первый клинический признак патологического процесса в почках — появляется лишь в IV стадии развития ДН. Первые же 3 стадии протекают бессимптомно и клинически не проявляются. Эти три стадии составляют так называемый «бессимптомный, доклинический» период развития ДН. В этот период все функциональные изменения почек (гиперфильтрация, гиперперфузия почек, МАУ) не могут быть обнаружены при рутинном обследовании пациентов и требуют применения специальных методик. Тактика обследования с использованием специальных методов оправдана тем обстоятельством, что только эти первые три (бессимптомные) стадии ДН могут быть обратимы при тщательной и рано начатой коррекции гипергликемии.

Появление протеинурии свидетельствует о том, что уже около 50% клубочков склерозировано и процесс в почках принял необратимый характер. С момента появления протеинурии при СД СКФ начинает снижаться с математически рассчитанной величиной, составляющей 1 мл/мин в месяц (или около 10–15 мл/мин в год), что приводит к развитию ТПН уже через 5–7 лет после выявления стойкой протеинурии. В этой стадии даже самая тщательная коррекция нарушений углеводного обмена уже не способна остановить или существенно затормозить столь быстрое прогрессирование ДН.

От дебюта СД стадия МАУ развивается, как правило, через 5 лет, стадия протеинурии — через 15–20 лет, стадия ХПН — через 20–25 лет.

ДИАГНОСТИКА

В связи с отсутствием общепринятых клинических проявлений ДН в ранней, «доклинической стадии» её развития только использование специ-

альных методов обследования больных даёт возможность установить диагноз ДН в этой ранней стадии.

Диагностика бессимптомной стадии

Маркёрами «доклинического» поражения почек при ДН служат МАУ, истощение функционального почечного резерва или увеличение фильтрационной фракции более 22%, превышение значений СКФ более 140–160 мл/мин.

МАУ считают самым надёжным доклиническим критерием повреждения почечных клубочков. Под этим термином понимают экскрецию альбумина с мочой в низких количествах (от 30 до 300 мг/сут), которое не определяют при традиционном исследовании мочи. В табл. 19-2 представлена современная классификация альбуминурии.

Таблица 19-2. Классификация альбуминурии

	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче	Соотношение альбумин/креатинин мочи
	в утренней порции	за сутки		
Нормоальбуминурия	<20 мг/мин	<30 мг	<20 мг/л	<2,5 мг/ммоль[1] <3,5 мг/ммоль[2]
Микроальбуминурия	20–200 мг/мин	30–300 мг	20–200 мг/л	2,5–25 мг/ммоль[1] 3,5–25 мг/ммоль[2]
Макроальбуминурия	>200 мг/мин	>300 мг	>200 мг/л	>25 мг/ммоль

[1] У мужчин.
[2] У женщин.

Согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации (1997) и Европейской группы по изучению СД (1999), исследование МАУ входит в перечень обязательных методов обследования больных СД 1-го и 2-го типа.

Определение функционального почечного резерва — один из косвенных методов диагностики внутриклубочковой гипертензии, которую рассматривают как главный механизм развития ДН. Под функциональным почечным резервом понимают способность почек отвечать повышением СКФ на воздействие стимула (пероральная нагрузка белком, введение низких доз допамина, введение определённого набора аминокислот). Превышение СКФ после введения стимула на 10% по сравнению с базальным уровнем свидетельствует о сохранном функциональном почечном резерве и об отсутствии гипертензии в почечных клубочках.

Аналогичную информацию даёт показатель фильтрационной фракции — процентное отношение величины СКФ к почечному плазмотоку. В норме величина фильтрационной фракции составляет около 20%, её значение свыше 22% свидетельствует об увеличении СКФ за счёт повышенного давления внутри почечного клубочка.

Абсолютные значения СКФ, превышающие значения 140–160 мл/мин, также служат косвенным признаком развития внутриклубочковой гипертензии.

В I и II стадии развития ДН о вовлечении почек в патологический процесс косвенно свидетельствуют показатели, отражающие состояния гипертензии в почечном клубочке — высокие значения СКФ, превышающие 140–160 мл/мин, отсутствие или выраженное снижение функционального почечного резерва и/или высокие значения фильтрационной фракции. Выявление МАУ даёт возможность диагностировать ДН в III стадии развития.

Диагностика клинической стадии диабетической нефропатии

Клиническая стадия ДН начинается с IV стадии по Mogensen. Она развивается, как правило, через 10–15 лет от начала СД и проявляется:

- протеинурией (в 1/3 случаев с развитием НС);
- АГ;
- развитием ретинопатии;
- снижением СКФ при естественном течении заболевания в среднем со скоростью 1 мл/мес.

В качестве прогностического неблагоприятного клинического признака ДН рассматривают НС, который осложняет течение ДН в 10–15% случаев. Он обычно развивается постепенно; у части больных отмечают ранее возникновение резистентности отёков к мочегонным препаратам. Для НС на фоне ДН характерны выраженное снижение СКФ, сохранение отёчного синдрома и высокой протеинурии, несмотря на развитие ХПН.

Пятая стадия ДН соответствует стадии ХПН.

Формулировка диагноза диабетической нефропатии

На современном этапе Минздравом России в 2000 г. были утверждены следующие формулировки диагноза ДН:

- ДН, стадия МАУ;
- ДН, стадия протеинурии, с сохранной азотовыделительной функцией почек;
- ДН, стадия ХПН.

СКРИНИНГ

Для ранней диагностики ДН и профилактики поздних сосудистых осложнений СД была разработана и предложена в рамках Сент-Винсентской декларации программа скрининга ДН у больных СД. Согласно этой программе выявление ДН начинают с общеклинического анализа мочи. Если выявляют протеинурию, подтверждённую многократными исследованиями, то ставят диагноз «диабетическая нефропатия, стадия протеинурии» и назначают соответствующее лечение.

В отсутствие протеинурии проводят исследование мочи на наличие МАУ. Если экскреция альбумина с мочой составляет 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин мочи менее 2,5 мг/ммоль у мужчин и менее 3,5 мг/ммоль у женщин, то результат считают отрицательным и назначают

повторное исследование мочи на МАУ через год. Если экскреция альбумина с мочой превышает указанные значения, то во избежание возможной ошибки следует повторить исследование трижды в течение 6–12 нед. При получении двух положительных результатов ставят диагноз «диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии» и назначают лечение.

Развитие ДН всегда сопряжено с ухудшением течения других сосудистых осложнений СД и выступает как фактор риска развития ИБС. Поэтому, помимо регулярного исследования альбуминурии, больные СД как 1-го, так и 2-го типа нуждаются в регулярном контроле со стороны офтальмолога, кардиолога, невропатолога. Самые необходимые показатели, требующие мониторинга, представлены в табл. 19-3.

Таблица 19-3. Необходимые исследования у больных сахарным диабетом в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия нефропатии	Исследование	Частота проведения исследований
Микроальбуминурия	HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
	Альбуминурия	1 раз в год
	Уровень АД	1 раз в месяц (при нормальных значениях)
	Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в год
	Липиды сыворотки	1 раз в год (при нормальных значениях)
	ЭКГ (нагрузочные тесты при необходимости)	1 раз в год
	Глазное дно	Рекомендация окулиста
Протеинурия	HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
	Уровень АД	Ежедневно при высоких значениях
	Протеинурия	1 раз в 6 мес
	Общий белок/альбумин сыворотки	1 раз в 6 мес
	Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в 3–6 мес
	СКФ	1 раз в 6–12 мес
	Липиды сыворотки	1 раз в 6 мес
	ЭКГ, ЭхоКГ(нагрузочные тесты при необходимости)	1 раз в 6 мес
	Глазное дно	1 раз в 3–6 мес (рекомендация окулиста)
	Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендация невропатолога

Окончание табл. 19-3

Хроническая почечная недостаточность	Гликемия	Ежедневно
	Уровень АД	Ежедневно
	Протеинурия	1 раз в месяц
	СКФ	1 раз в месяц (до перехода на диализ)
	Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в месяц
	Калий сыворотки	1 раз в месяц
	Липиды сыворотки	1 раз в 3 мес
	ЭКГ	По рекомендации кардиолога
	Общий гемоглобин крови	1 раз в месяц
	Глазное дно	По рекомендации окулиста

Рекомендуемая частота обследования больных СД с ДН в некоторой степени условна и зависит от состояния больного и реальной необходимости каждого исследования. К необходимым исследованиям во всех стадиях поражения почек относят мониторирование гликемии, уровнь АД, креатинина и мочевины сыворотки крови, липидов сыворотки крови и СКФ (для прогнозирования времени наступления ТПН). Во всех стадиях ДН необходимы консультации окулиста, невропатолога, кардиолога для решения вопроса о лечебной тактике сопутствующих осложнений. В стадии ХПН следует определять тактику и вид заместительной почечной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии и протеинурии

Стратегию в лечении ДН можно условно подразделить на три этапа:

- первичную профилактику ДН, направленную на предупреждение развития патологии почек у больных с нормоальбуминурией;
- вторичную профилактику ДН (лечение больных с МАУ для предупреждения выраженной протеинурической стадии ДН);
- третичную профилактику ДН (лечебные мероприятия у больных СД с протеинурией с целью замедлить снижение фильтрационной функции почек и прогрессирование ХПН).

Лечение в группе высокого риска развития диабетической нефропатии (первичная профилактика)

Цель первичной профилактики ДН — предупреждение появления МАУ у больных СД с нормоальбуминурией, относящихся к группе высокого риска развития диабетического поражения почек. Группу риска развития МАУ составляют больные СД с:

- неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} >7%);
- длительностью СД более 5 лет;

- гиперфильтрацией и истощённым функциональным почечным резервом;
- наличием ретинопатии;
- наличием гиперлипидемии.

Компенсации углеводного обмена достигают за счёт рационального выбора сахароснижающих ЛС. Данные крупных исследований указывают, что оптимальная компенсация углеводного обмена (снижение HbA_{1C} до уровня менее 7,5%) позволила снизить риск развития МАУ на 34%, а протеинурии на 43% в исследовании DCCT и снизить риск развития микроангиопатий на 25% в исследовании UKPDS.

Обсуждается использование ингибиторов АПФ для нормализация внутрипочечной гемодинамики в субпрессорной дозе (5 мг/сут). В исследованиях М.В. Шестаковой у больных СД с гиперфильтрацией и отсутствием функционального почечного резерва лечение ингибиторами АПФ в супрессорной дозе в течение 1 мес привело к восстановлению показателей внутриклубочковой гемодинамики. Однако для окончательной выработки тактики лечения необходимо проведение крупных контролируемых рандомизированных исследований.

Таким образом, основными принципами первичной профилактики ДН считают идеальную (оптимальную) компенсацию углеводного обмена — поддержание HbA_{1c} <7,5% и назначение ингибиторов АПФ при наличии признаков внутриклубочковой гипертензии (при отсутствии функционального почечного резерва) даже при нормальном уровне АД.

Лечение диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии (вторичная профилактика)

Вторичная профилактика ДН подразумевает проведение лечебных мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования патологических изменений почек у больных СД с ДН в стадии МАУ. Как отмечалось ранее, это последняя, обратимая стадия ДН, поэтому крайне важно своевременно её диагностировать и принять все необходимые профилактические меры.

Можно выделить несколько наиболее важных факторов риска быстрого прогрессирования ДН в стадии микроальбуминурии:

- HbA_{1c} >7,5%; альбуминурия более 100 мг/сут;
- АД >130/85 мм рт.ст.;
- общий холестерин сыворотки более 5,2 ммоль/л.

Как и в предыдущей стадии, в качестве основных терапевтических принципов, направленных на предотвращение перехода МАУ в протеинурию, рассматривают компенсацию углеводного обмена, коррекцию внутрипочечной гемодинамики, при необходимости проведение антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Для компенсации углеводного обмена у больных СД 1-го типа практика интенсивной инсулинотерапии должна являться основополагающей в достижении качественного метаболического контроля. К настоящему времени уже было проведено более 5 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших преимущества интенсивной инсулинотерапии по сравнению с традиционной в достижении хорошей компенсации СД и предотвращении прогрессирования ДН в стадии МАУ.

При анализе результатов исследований оказалось, что не любой уровень микроальбуминурии обратим даже при оптимальной компенсации углеводного обмена. Так, в исследованиях Steno было показано, что при уровне

микроальбуминурии менее 100 мг/сут компенсация СД приводила к снижению экскреции альбумина с мочой до нормальных значений, при МАУ >100 мг/сут даже при длительной компенсации СД экскреция альбумина с мочой не снижалась.

Проведено большое количество рандомизированных двойных слепых контролированных исследований по изучению нефропротективной активности ингибиторов АПФ длительностью от 2 до 8 лет у нормотензивных больных СД 1-го типа с ДН в стадии МАУ. Все исследования без исключения позволили прийти к единому мнению, что ингибиторы АПФ эффективно тормозят прогрессирование ДН на стадии МАУ. В наиболее крупном исследовании установлено, что из 235 больных СД 1-го типа с МАУ через 2 года лечения протеинурия развилась только у 7% больных, получавших каптоприл, и у 21% больных, получавших плацебо (The Microalbuminuria Captopril Study Group, 1996). Длительное лечение (более 8 лет) ингибиторами АПФ больных с МАУ позволяет также сохранить и фильтрационную функцию почек, предотвращая ежегодное снижение СКФ.

Данных зарубежных и отечественных авторов по применению ингибиторов АПФ больными СД 2-го типа несколько меньше по сравнению с больными СД 1-го типа, однако они не менее убедительны. Выраженный нефропротективный эффект от применения препаратов этой группы был получен и у таких больных. Первое длительное рандомизированное двойное слепое исследование по применению ингибитора АПФ у больных СД 2-го типа с МАУ показало, что через 5 лет лечения препаратом протеинурия развилась только у 12% больных, в то время как при лечении плацебо — у 42% больных. Ежегодный темп снижения СКФ у больных при лечении ингибиторами АПФ замедлялся в 5 раз по сравнению с больными, получавшими плацебо.

При выявлении дислипидемии (гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия) у больных с МАУ необходимо провести комплекс мер, направленных на нормализацию липидного обмена, поскольку гиперлипидемия выступает одним из основных факторов прогрессирования ДН. Эти меры включают в себя как немедикаментозную терапию, так и назначение активных лекарственных препаратов. Успешная гиполипидемическая терапия позволяет существенно замедлить скорость развития ДН.

Восстановление нарушенной внутрипочечной гемодинамики может быть достигнуто и немедикаментозными методами, в частности путём ограниченного потребления животного белка. В экспериментальных исследованиях доказано, что высокобелковая диета приводит к увеличению внутриклубочковой гипертензии и, следовательно, к быстрому прогрессированию гломерулосклероза. По этой причине в стадии МАУ для снижения внутриклубочковой гипертензии рекомендуют умеренно ограничивать потребление белка с пищей. Оптимальное содержание белка в диете в этой стадии поражения почек не должно превышать 12–15% от общей суточной калорийности пищи, что составляет не более 1 г белка на 1 килограмм массы тела.

Основные принципы вторичной профилактики ДН:

- идеальная (оптимальная) компенсация углеводного обмена — поддержание HbA_{1c} <7,5%;
- применение ингибиторов АПФ в субпрессорных дозах при нормальном уровне АД и в среднетерапевтических дозах при повышении АД;

- проведение гиполипидемической терапии (при выраженной гиперлипидемии);
- диета с умеренным ограничением животного белка (не более 1 г белка на 1 кг массы тела).

Лечение диабетической нефропатии в стадии протеинурии (третичная профилактика)

Предупреждение быстрого снижения фильтрационной функции почек и развития ХПН у больных СД в протеинурической стадии ДН носит название третичной профилактики ДН.

Факторы риска быстрого снижения азотвыделительной функции почек у больных СД в стадии протеинурии: HbA_{1c} >8%, АД >130/85 мм рт.ст., гиперлипидемия (общий холестерин сыворотки более 5,2 ммоль/л, триглицериды сыворотки более 2,3 ммоль/л), протеинурия более 2 г/сут, высокобелковая диета (более 1 г белка на 1 кг массы тела), отсутствие систематического лечения АГ (в частности, ингибиторами АПФ).

Исходя из перечисленных факторов риска быстрого развития ХПН, основные терапевтические принципы в этой стадии — компенсация углеводного обмена, коррекция АД, гиполипидемическая терапия, низкобелковая диета.

У больных СД 1-го типа наиболее рациональным методом поддержания компенсации/субкомпенсации углеводного обмена в стадии протеинурии остаётся метод интенсивной инсулинотерапии; у больных СД 2-го типа — использование пероральных сахароснижающих ЛС. При их неэффективности больных переводят на инсулинотерапию.

В стадии протеинурии от успешного подбора антигипертензивных препаратов зависит дальнейшая судьба больного СД. Если у пациента с выраженной ДН удаётся стабилизировать АД на уровне, не превышающем 130/85 мм рт.ст., скорость снижения фильтрационной функции почек замедляется в 3–5 раз, что существенно отодвигает сроки наступления ТПН. Максимально эффективными у больных ДН в стадии протеинурии оказываются ингибиторы АПФ, которые обладают мощным антигипертензивным и нефропротективным эффектом. Для усиления антигипертензивного эффекта препараты этой группы можно комбинировать с блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, β-адреноблокаторами.

Начинать активную гиполипидемическую терапию при СД следует только после достижения компенсации (или субкомпенсации) углеводного обмена. При сохранении после этого уровня холестерина в пределах 5,2–6,2 ммоль/л назначают немедикаментозную гиполипидемическую терапию, которая включает в себя соблюдение низкохолестериновой диеты, расширение объёма физических нагрузок, ограничение приёма алкоголя и др. Если в течение 3 мес подобные мероприятия не приводят к снижению уровня холестерина, то назначают медикаментозную гиполипидемическую терапию.

Активную медикаментозную гиполипидемическую терапию назначают сразу в случае очень высоких показателей уровня холестерина сыворотки крови (более 6,5 ммоль/л), поскольку такие значения холестерина сопряжены с риском высокой смертности от сердечно-сосудистой патологии.

В стадии выраженной протеинурии вводят более жёсткое снижение потребления животного белка — до 0,7–0,8 г на 1 кг массы тела. Подобные

ограничения необходимы для снижения гемодинамической нагрузки на почки, провоцируемой высокобелковой диетой, и уменьшения фильтрационной нагрузки белком на почки. Эффективность малобелковой диеты у больных СД доказана уже давно в многочисленных клинических исследованиях, показавших уменьшение протеинурии, замедление прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек, стабилизацию АД у больных с выраженной стадией ДН. Подобное ограничение потребления животного белка необходимо соблюдать не только больным с умеренной протеинурией, но и пациентам с развившимся НС, когда потери белка с мочой превышают 3,5 г/сут.

Лечение диабетической нефропатии в стадии хронической почечной недостаточности

Повышение уровня креатинина сыворотки крови в пределах от 120 до 500 мкмоль/л характеризует консервативную стадию ХПН. В этой стадии проводят симптоматическое лечение, направленное на устранение интоксикации, купирование гипертензивного синдрома, коррекцию водно-электролитных нарушений. Более высокие значения креатинина сыворотки крови (500 мкмоль/л и выше) и гиперкалиемия (более 6,5–7,0 ммоль/л) свидетельствуют о наступлении терминальной стадии ХПН, которая требует проведения экстракорпоральных диализных методов очищения крови.

Лечение больных СД в этой стадии проводят совместно эндокринологи и нефрологи. Больных в терминальной стадии ХПН госпитализируют в специализированные нефрологические отделения, оснащённые аппаратами для проведения диализа.

Лечение диабетической нефропатии в консервативной стадии ХПН

У больных СД 1-го и 2-го типа, находящихся на инсулинотерапии, прогрессирование ХПН нередко характеризуется развитием гипогликемических состояний, требующих снижения дозы экзогенного инсулина (феномен Заброды). Развитие этого синдрома связано с тем, что при выраженном повреждении паренхимы почек снижается активность почечной инсулиназы, участвующей в деградации инсулина. Поэтому экзогенно введённый инсулин медленно метаболизируется, долго циркулирует в крови, вызывая гипогликемию. В ряде случаев потребность в инсулине снижается настолько, что врачи вынуждены отменять на некоторое время инъекции инсулина. Все изменения дозы инсулина нужно производить только при обязательном контроле уровня гликемии. Больных СД 2-го типа, получавших пероральные сахароснижающие препараты, при развитии ХПН необходимо перевести на инсулинотерапию. Это связано с тем, что при развитии ХПН выведение практически всех препаратов сульфонилмочевины (кроме гликлазида и гликвидона) и препаратов из группы бигуанидов резко снижается, что ведёт к увеличению их концентрации в крови и повышению риска токсического воздействия.

Коррекция АД становится основным методом лечения прогрессирующей патологии почек, способным затормозить наступление ТПН. Цель антигипертензивной терапии, как и протеинурической стадии ДН, — поддержание АД на уровне, не превышающем 130/85 мм рт.ст. Препаратами первого выбора, как и в других стадиях ДН, считают ингибиторы АПФ. В то же время следует помнить о необходимости осторожного применения

этих препаратов при выраженной стадии ХПН (уровень креатинина сыворотки крови более 300 мкмоль/л) вследствие возможного транзиторного ухудшения фильтрационной функции почек и развития гиперкалиемии. В стадии ХПН, как правило, монотерапия не приводит к стабилизации уровня АД, поэтому рекомендуют проведение комбинированной терапии антигипертензивными препаратами, относящимися к различным группам (ингибиторы АПФ + петлевые диуретики + блокаторы кальциевых каналов + селективные β-адреноблокаторы + препараты центрального действия). Нередко только 4-компонентная схема лечения АГ при ХПН позволяет достигать желаемого уровня АД.

Основной принцип лечения НС заключается в устранении гипоальбуминемии. При снижении концентрации альбумина в сыворотке крови менее 25 г/л рекомендуют проведение инфузии растворов альбумина. Одновременно используют петлевые диуретики, причём доза вводимого фуросемида (например, лазикс®) может достигать 600–800 и даже 1000 мг/сут. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен) в стадии ХПН не применяют из-за опасности развития гиперкалиемии. Тиазидные диуретики также противопоказаны при почечной недостаточности, поскольку они способствуют снижению фильтрационной функции почек. Несмотря на массивную потерю белка с мочой при НС, необходимо продолжать соблюдение принципа малобелковой диеты, в которой содержание белка животного происхождения не должно превышать 0,8 г на 1 кг массы тела. Для НС характерна гиперхолестеринемия, поэтому схема лечения обязательно включает гиполипидемические препараты (наиболее эффективны ЛС из группы статинов). Прогноз больных СД с ДН в стадии ХПН и с НС крайне неблагоприятный. Таких больных необходимо безотлагательно готовить к экстракорпоральным методам лечения ХПН.

Больным в стадии ХПН, когда креатинин сыворотки крови превышает 300 мкмоль/л, требуется максимально ограничить животный белок (до 0,6 г на 1 кг массы тела). Только в случае сочетания ХПН и НС допустимо потребление белка в объёме 0,8 г на кг массы тела.

При необходимости пожизненного соблюдения низкобелковой диеты у больных пониженного питания могут возникнуть проблемы, связанные с катаболизмом собственных белков. По этой причине рекомендуют использовать кетоновые аналоги аминокислот (например, препарат кетостерил®). При лечении данным препаратом необходимо контролировать уровень кальция в крови, поскольку нередко развивается гиперкальциемия.

Анемия, которая часто возникает у больных с ХПН, как правило, связана со сниженным синтезом почечного эритропоэтина — гормона, обеспечивающего эритропоэз. С целью заместительной терапии используют рекомбинантный эритропоэтин человека (эпоэтин альфа, эпоэтин бета). На фоне лечения часто усиливается дефицит железа сыворотки крови, поэтому для более эффективного лечения терапию эритропоэтином целесообразно сочетать с применением железосодержащих препаратов. Среди осложнений терапии эритропоэтином выделяют развитие тяжёлой АГ, гиперкалиемию, отмечают высокий риск тромбообразования. Все эти осложнения легче контролировать, если больной находится на лечении гемодиализом. Поэтому только 7–10% пациентов получают терапию эритропоэтином в додиализной стадии ХПН, а около 80% начинают это лечение при переводе на

диализ. При неконтролируемой АГ и выраженной ИБС лечение эритропоэтином противопоказано.

Развитие ХПН характеризуется гиперкалиемией (более 5,3 ммоль/л) вследствие снижения почечной экскреции калия. По этой причине больным рекомендуют исключить из питания продукты, богатые калием (бананы, курага, цитрусовые, изюм, картофель). В тех случаях, когда гиперкалиемия достигает значений, угрожающих остановкой сердца (более 7,0 ммоль/л), внутривенно вводят физиологический антагонист калия — 10% раствор кальция глюконата. Для удаления калия из организма используют также ионообменные смолы.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХПН характеризуются развитием гиперфосфатемии и гипокальциемии. Для коррекции гиперфосфатемии применяют ограничение потребления продуктов, богатых фосфором (рыба, твёрдые и плавленые сыры, гречка и др.) и введение препаратов, связывающих фосфор в кишечнике (кальция карбонат или кальция ацетат). Для коррекции гипокальциемии назначают препараты кальция, колекальциферол. При необходимости выполняют оперативное удаление гиперплазированных паращитовидных желёз.

Энтеросорбенты — вещества, способные связывать токсичные продукты в кишечнике и выводить их из организма. Действие энтеросорбентов при ХПН направлено на то, чтобы, с одной стороны, вызвать обратное всасывание уремических токсинов из крови в кишечник; с другой стороны, уменьшить поступление из кишечника в кровь кишечных токсинов. В качестве энтеросорбентов можно использовать активированный уголь, повидон (например, энтеродез®), минисорб, ионообменные смолы. Энтеросорбенты необходимо принимать в промежутках между приёмами пищи, через 1,5–2 ч после приёма основных ЛС. При лечении сорбентами важно следить за регулярностью деятельности кишечника, при необходимости назначают слабительные средства или выполняют очистительные клизмы.

Лечение диабетической нефропатии в терминальной стадии ХПН

В Соединённых Штатах Америки и ряде европейских стран (Швеция, Финляндия, Норвегия) СД вышел на первое место в общей структуре заболеваний почек, требующих экстракорпоральной терапии. Одновременно существенно возросла и выживаемость таких больных. Общие показания к проведению экстракорпоральных методов лечения ХПН при СД появляются раньше, чем у больных с другими заболеваниями почек. Показания к проведению диализа у больных СД — снижение СКФ до 15 мл/мин и уровень креатинина в сыворотке крови более 600 мкмоль/л.

В настоящее время используют три метода заместительной терапии больных при терминальной стадии ХПН — гемодиализ, ПД и трансплантацию почки.

Преимущества постоянного диализа:

- аппаратный метод очищения крови выполняют 3 раза в неделю (не ежедневно);
- регулярность наблюдения медицинским персоналом (3 раза в неделю);
- доступность метода для больных, потерявших зрение (не способных к самостоятельному обслуживанию).

Недостатки постоянного диализа:

- сложность в обеспечении сосудистого доступа (вследствие хрупкости повреждённых сосудов);

- усугубление гемодинамических нарушений;
- сложность в управлении системным АД;
- быстрое прогрессирование сердечно-сосудистой патологии;
- прогрессирование ретинопатии;
- сложность контроля гликемии;
- постоянная прикреплённость к стационару.

Выживаемость больных СД на гемодиализе составляет через 1 год 82%, через 3 года — 48%, через 5 лет — 28%.

Преимущества перитонеального диализа:

- не требует стационарного лечения (приспособлен к домашним условиям);
- обеспечивает более стабильные показатели системной и почечной гемодинамики;
- обеспечивает высокий клиренс токсичных средних молекул;
- позволяет вводить инсулин интраперитонеально;
- не требуется сосудистого доступа;
- в 2–3 раза дешевле гемодиализа.

Недостатки перитонеального диализа:

- ежедневность процедур (4–5 раз в сутки);
- невозможность самостоятельного выполнения процедур при потере зрения;
- опасность развития рецидивирующего перитонита;
- прогрессирование ретинопатии.

По данным Соединённых Штатов Америки и Европы, выживаемость больных СД на перитонеальном диализе не уступает таковой на гемодиализе, а у больных СД даже выше, чем при использовании гемодиализа. Выживаемость больных СД на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) в течение первого года составляет 92%, 2 лет — 76%, 5 лет — 44%.

Преимущества трансплантации почки:

- полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата;
- стабилизация ретинопатии;
- обратное развитие полинейропатии;
- хорошая реабилитация;
- удовлетворительная выживаемость.

Недостатки трансплантации почки:

- необходимость оперативного вмешательства;
- риск отторжения трансплантата;
- трудность обеспечения метаболического контроля при приёме стероидных препаратов;
- высокий риск инфекционных осложнений вследствие приёма цитостатиков;
- повторное развитие диабетического гломерулосклероза в трансплантированной почке.

Выживаемость больных при трансплантации почки в течение 1 года составляет 94%, 5 лет — 79%, 10 лет — 50%.

СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Идея проведения такой сочетанной операции оправдана возможностью полной клинической реабилитации больного, так как успешная транс-

плантация органов предполагает устранение проявлений почечной недостаточности и самого СД, вызвавшего патологию почек. В то же время выживаемость больных СД и трансплантата после такого рода операций ниже, чем при изолированной пересадке почки. Это связано с большими техническими трудностями при выполнении операции. Тем не менее к концу 2000 г. в Соединённых Штатах Америки проведено более 1000 сочетанных трансплантаций почек и поджелудочной железы. Трёхлетняя выживаемость больных составила 97%. Констатировано значимое улучшение качества жизни больных, приостановление прогрессирования поражения органов-мишеней СД, инсулиннезависимость выявлена у 60–92% больных. По мере совершенствования новых технологий в медицине не исключено, что в ближайшие годы этот вид заместительной терапии займёт лидирующие позиции.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

В настоящее время ведутся поиски новых путей профилактики и лечения ДН. Наиболее перспективными из них считают применение препаратов, воздействующих на биохимические и структурные изменения базальной мембраны клубочков почек.

Восстановление селективности базальной мембраны клубочков

Известно, что немаловажную роль в развитии ДН играет нарушенный синтез гликозаминогликана гепаран-сульфата, входящего в состав базальной мембраны клубочков и обеспечивающего зарядоселективность почечного фильтра. Восполнение запасов этого соединения в мембранах сосудов могло бы восстановить нарушенную проницаемость мембраны и уменьшить потери белка с мочой. Первые попытки использовать гликозаминогликаны для лечения ДН были предприняты G. Gambaro и соавт. (1992) на модели крыс со стрептозотоциновым диабетом. Установлено, что раннее его назначение — в дебюте СД — предотвращает развитие морфологических изменений ткани почек и появление альбуминурии. Успешные экспериментальные исследования позволили перейти к клиническим испытаниям препаратов, содержащих гликозаминогликаны, для профилактики и лечения ДН. Сравнительно недавно на фармацевтическом рынке России появился препарат гликозоаминогликанов фирмы Alfa Wassermann (Италия) Весел Дуэ Ф* (МНН — сулодексид). Препарат содержит два гликозаминогликана — низкомолекулярный гепарин (80%) и дерматан (20%).

В ЭНЦ РАМН исследовали нефропротективную активность данного препарата у больных СД 1-го типа с различными стадиями ДН. У больных с МАУ экскреция альбумина с мочой достоверно снижалась уже через 1 нед после начала лечения и сохранялась на достигнутом уровне в течение 3–9 мес после отмены препарата. У больных с протеинурией экскреция белка с мочой достоверно снижалась через 3–4 нед после начала лечения. Достигнутый эффект также сохранялся и после отмены препарата. Осложнений лечения не отмечалось.

Таким образом, препараты из группы гликозаминогликанов (в частности, сулодексид) можно рассматривать как эффективные, лишённые побочных действий гепарина, простые в применении средства патогенетической терапии ДН.

Воздействие на неферментное гликозилирование белков

Неферментное гликозилирование структурных белков базальной мембраны клубочков в условиях гипергликемии приводит к нарушению их конфигурации и потере нормальной селективной проницаемости для белков. Перспективным направлением в лечении сосудистых осложнений СД рассматривают поиск препаратов, способных прерывать реакцию неферментного гликозилирования. Интересной экспериментальной находкой явилась обнаруженная способность ацетилсалициловой кислоты снижать гликозилирование белков. Однако её назначение в качестве ингибитора гликозилирования не нашло широкого клинического распространения, поскольку дозы, в которых ЛС оказывает действие, должны быть довольно большими, что чревато развитием побочных эффектов.

Для прерывания реакции неферментного гликозилирования в экспериментальных исследованиях с конца 80-х годов XX века успешно используют препарат аминогуанидин, который необратимо реагирует с карбоксильными группами обратимых продуктов гликозилирования, прекращая этот процесс. Совсем недавно был синтезирован более специфичный ингибитор образования конечных продуктов гликозилирования пиридоксамин.

Воздействие на полиоловый путь обмена глюкозы

Повышенный метаболизм глюкозы по полиоловому пути под влиянием фермента альдоза редуктазы приводит к накоплению сорбитола (осмотически активного вещества) в инсулиннезависимых тканях, что также способствует развитию поздних осложнений СД. Для прерывания этого процесса в клинике используют препараты из группы ингибиторов альдоза редуктазы (толрестат, статил). В ряде исследований было продемонстрировано снижение альбуминурии у больных СД 1-го типа, получавших ингибиторы альдоза редуктазы. Однако клиническая эффективность этих препаратов более выражена при лечении диабетической нейропатии или ретинопатии и менее — при лечении ДН. Возможно, это связано с тем, что полиоловый путь обмена глюкозы играет меньшую роль в патогенезе диабетического поражения почек, чем сосудов других инсулиннезависимых тканей.

Воздействие на активность эндотелиальных клеток

В экспериментальных и клинических исследованиях была чётко установлена роль эндотелина-1 как медиатора прогрессирования ДН. Поэтому внимание многих фармацевтических фирм обращено в сторону синтеза препаратов, способных заблокировать повышенную выработку этого фактора. В настоящее время проходят экспериментальные испытания препараты, блокирующие рецепторы к эндотелину-1. Первые результаты свидетельствуют о меньшей эффективности этих препаратов по сравнению с ингибиторами АПФ.

Глава 20
Ишемическая болезнь почек

Ишемическая болезнь почек (атеросклеротический стеноз почечных артерий, атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия) — хроническое заболевание почек, проявляющееся признаками глобальной почечной гипоперфузии: снижением СКФ, АГ — и нарастающего нефросклероза, обусловленными гемодинамически значимым сужением магистральных почечных артерий атеросклеротическими бляшками.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации ИБП не существует. По локализации выделяют:

- двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий;
- преимущественно односторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий;
- атеросклеротический стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- атеросклеротический стеноз артерии почечного трансплантата.

Кроме того, отдельно следует рассматривать ишемическую болезнь почек, сопровождающуюся окклюзией почечной артерии.

Степень снижения СКФ описывают по классификации хронической болезни почек (NKF-DOQI, см. «Хроническая болезнь почек»).

АГ при ИБП характеризуют, ориентируясь на общепринятую классификацию European Society of Hypertension (2003)и Всероссийского научного общества кардиологов (2005) (см. «Почечная АГ»).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная распространённость ИБП не установлена, поскольку многие случаи её остаются не распознанными при жизни и не регистрируются на аутопсии в связи с тем, что непосредственной причиной смерти этих пациентов чаще всего становятся сердечно-сосудистые осложнения. В регистрах больных ХПН, в том числе терминальной, атеросклеротический стеноз почечных артерий зачастую не учитывают, поскольку при его наличии часто ошибочно диагностируют гипертонический нефроангиосклероз, латентный вариант ХГН и другие хронические нефропатии, с которыми в дальнейшем связывают необратимое ухудшение функции почек. Тем не менее уже в настоящее время можно утверждать, что ИБП — одна из главных причин ТПН у пожилых. Атеросклеротический стеноз почечных артерий — при-

чина не менее 15% всех случаев необратимого ухудшения функции почек, учитываемых в регистрах как их гипертоническое поражение.

Атеросклеротический стеноз почечных артерий особенно часто обнаруживают у больных с распространённым и осложнённым атеросклерозом. Ишемическую болезнь почек выявляют почти у 10% пациентов, которым одновременно выполняют коронароангиографию и брюшную аортографию, и более чем у 15% лиц, погибающих от острого нарушения мозгового кровообращения.

Распространённость ИБП особенно велика у пациентов, продолжительно страдающих СД 2-го типа. Опыт анализа аутопсий, выполненных у этой категории больных, свидетельствует о том, что частота атеросклеротического стеноза почечных артерий у них может достигать 20–25%.

Особый интерес представляет изучение эпидемиологии ИБП у лиц, обращающихся в медицинские учреждения в связи со стойким повышением АД. Установлено, что атеросклеротический стеноз почечных артерий обусловливает не менее 15% от всех случаев АГ, в том числе первоначально расцениваемой как эссенциальная, не поддающейся терапии комбинации из представителей 2 классов антигипертензивных препаратов.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ИБП описывается общепринятой для других клинических вариантов атеросклероза концепцией факторов риска. Принято считать, что атеросклеротический стеноз почечных артерий формируется при сочетании нескольких сердечно-сосудистых факторов риска и их выраженности — «агрессивности».

В качестве основного немодифицируемого фактора риска ИБП рассматривают пожилой возраст, при котором вероятность стенозирующего атеросклеротического поражения висцеральных ветвей аорты, в том числе почечных артерий, многократно повышается.

Атеросклеротический стеноз почечных артерий несколько чаще встречается у мужчин, однако различие с женщинами недостаточно выражено для того, чтобы считать мужской пол самостоятельным фактором риска ИБП.

Нарушения обмена липопротеидов типичны для большинства больных с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией. Наряду с гиперхолестеринемией, увеличением уровня ЛНП и снижением ЛВП типична гипертриглицеридемия, часто нарастающая по мере усугубления нарушений фильтрационной функции почек.

Эссенциальная АГ часто предшествует атеросклеротическому стенозу почечных артерий; по мере приобретения им гемодинамической значимости практически всегда наблюдают дальнейший рост АД. Особенно чёткая связь установлена между ИБП и повышением систолического АД.

СД 2-го типа — один из главных факторов риска атеросклеротического стеноза почечных артерий, который зачастую развивается, опережая диабетическое поражение почек.

Как и другие варианты атеросклеротического поражения крупных сосудов (например, синдром перемежающейся хромоты), формирование ИБП также связывают с курением.

Взаимосвязь ИБП с ожирением мало изучена, вместе с тем значение ожирения, особенно абдоминального, как фактора риска атеросклеротического стеноза почечных артерий, практически не подлежит сомнению.

Среди факторов риска атеросклеротической реноваскулярной гипертензии определённое значение имеет гипергомоцистеинемия, встречающаяся у этих больных достоверно чаще по сравнению с лицами с интактными почечными артериями. Очевидно, что повышение плазменного уровня гомоцистеина бывает особенно заметным при существенном снижении СКФ.

Атеросклеротический стеноз почечных артерий у близких родственников, как правило, обнаружить не удаётся, хотя некоторые вероятные генетические детерминанты этого заболевания удалось установить. ИБП ассоциирована с достоверно большей частотой носительства D-аллеля гена АПФ, в том числе в гомозиготном (DD-генотип) варианте. Предрасположенность к атеросклеротической реноваскулярной гипертензии может также быть обусловлена носительством Asp в локусе 298-го гена эндотелиальной NO-синтазы.

Принципиальное отличие ИБП от других клинических форм заключается в том, что по мере прогрессирования почечной недостаточности наряду с общепопуляционными сердечно-сосудистыми факторами риска у этих пациентов появляются так называемые уремические факторы риска (анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена), способствующие дальнейшему дезадаптивному ремоделированию сердечно-сосудистой системы, в том числе нарастанию атеросклеротического поражения почечных артерий (табл. 20-1).

Таблица 20-1. Факторы риска ишемической болезни почек

Группы	Варианты
Немодифицируемые	Пожилой возраст Носительство D-аллеля гена АПФ и Asp в локусе 298-го гена эндотелиальной NO-синтазы[1]
Модифицируемые	Нарушения обмена липопротеидов (гиперхолестеринемия, увеличение уровня ЛНП, снижение уровня ЛВП, гипертриглицеридемия) Эссенциальная АГ (особенно повышение систолического АД) СД 2-го типа Курение Абдоминальное ожирение Ожирение Гипергомоцистеинемия[2] «Уремические» факторы (нарушения фосфорно-кальциевого обмена, анемия)

[1] Связь окончательно не установлена, клиническое значение в настоящее время спорно в связи с недоступностью скринингового обследования.

[2] Может быть рассмотрена в группе факторов, связанных с почечной недостаточностью («уремических»).

ПАТОГЕНЕЗ

Становление и прогрессирование ИБП определяется нарастающей глобальной гипоперфузией почечной ткани. Интенсификация синтеза ренина (гиперренинемия особенно заметна при измерении в вене почки, артерия которой наиболее сужена) дополняется активацией локально-почечного пула ангиотензина II. Последний, поддерживая тонус приносящей и выносящей артериол клубочка, определённое время способствует поддержанию СКФ и адекватному кровоснабжению структур почечного тубулоинтерстиция, в том числе проксимальных и дистальных канальцев. Гиперактивация РААС обусловливает формирование или нарастание системной АГ.

Гемодинамически значимым считают стеноз почечной артерии, приводящий к уменьшению её просвета на 50% и более. Вместе с тем факторы, усугубляющие гипоперфузию почечной ткани за счёт снижения ОЦК, дилатации приносящей и выносящей артериол клубочка, а также эмболии внутрипочечных сосудов, могут способствовать существенному снижению СКФ, в особенности ишемизации канальцев с развитием их дисфункции (наиболее угрожающее её проявление — гиперкалиемия) и при менее существенном сужении почечных артерий (табл. 20-2). В связи с этим можно говорить об относительности гемодинамической значимости стеноза. Главную роль в провокации нарастания почечной недостаточности при ИБП играют лекарственные препараты, прежде всего ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Своеобразный вариант патогенеза быстро прогрессирующего ухудшения функции почек свойствен холестериновой эмболии внутрипочечных артерий. Источник эмболов — липидная сердцевина атеросклеротической бляшки, локализующейся в брюшной аорте или, реже, непосредственно в почечных артериях. Высвобождение холестеринового детрита с попаданием его в кровоток и в дальнейшем закупоркой отдельными частицами мелких внутрипочечных артерий и артериол происходит при нарушении целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в процессе катетеризации аорты и крупных её ветвей, а также при дестабилизации её (особенно поверхностного тромба) антикоагулянтами в неадекватно больших дозах. Провоцировать холестериновую эмболию внутрипочечных артерий могут также травмы (особенно при падениях и ударах в живот). Непосредственно контактируя с почечной тканью, холестерин обусловливает активацию C5a-фракции комплемента, привлекающей эозинофилы. В последующем развивается эозинофильный тубулоинтерстициальный нефрит, сопровождающийся дальнейшим ухудшением концентрационной и фильтрационной функции почек, олиго- и анурией и системным воспалительным ответом (лихорадка, ускорение СОЭ, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка, гиперфибриногенемия). Потребление комплемента в локусах воспаления почечной ткани может отражать гипокомплементемия.

Таблица 20-2. Факторы, обусловливающие нарастание почечной недостаточности при ишемической болезни почек

Фактор	Примеры	Механизм действия
Лекарственные препараты	Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II	Дилатация приносящей и выносящей артериол клубочка со снижением внутриклубочкового давления и СКФ Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев
	Нестероидные противовоспалительные средства	Угнетение синтеза внутрипочечных простагландинов Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев
	Рентгеноконтрастные препараты	Провокация нарастания дисфункции клубочкового эндотелия Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев за счёт депрессии синтеза почечных простагландинов Индукция тубулоинтерстициального воспаления
Гиповолемия	Диуретики[1]	Снижение объёма циркулирующей крови с повышением её вязкости Гипонатриемия Нарастание глобальной гипоперфузии почечной ткани, прежде всего структур почечного тубулоинтерстиция
	Синдром недостаточного питания[2]	Гиповолемия за счёт недостаточного потребления жидкости Расстройства электролитного гомеостаза (в том числе гипонатриемия) Усугубление глобальной гипоперфузии ткани почек
Тромбоз и эмболия почечных артерий	Тромбоз магистральных почечных артерий	Усугубление глобальной гипоперфузии ткани почек
	Тромбоэмболия внутрипочечных артерий	Дальнейшее ухудшение внутрипочечного кровотока Усиление почечного фиброгенеза (в том числе в процессе организации тромбов)
	Эмболия внутрипочечных артерий и артериол кристаллами холестерина	Дальнейшее ухудшение внутрипочечного кровотока Индукция миграции и активации эозинофилов с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита

[1] В неадекватно больших дозах.

[2] Возможен у пожилых с сосудистой деменцией, особенно проживающих в одиночестве.

Ангиотензин II и другие факторы, активируемые гипоксией: ТФР-β, индуцируемые гипоксией факторы типов 1 и 2, — непосредственно модулируют процессы почечного фиброгенеза, усугубляемого также мощными вазоконстрикторами (эндотелин-1), гиперактивность которых дополняется наблюдающимся в условиях хронической гипоперфузии угнетением эндогенных вазодилататорных систем (эндотелиальная NO-синтаза, почечные простагландины). Многие медиаторы (ангиотензин II, ТФР-β) обусловливают также активацию ключевого фактора экспрессии профиброгенных хемокинов (нуклеарный фактор каппа В). Её следствие — интенсификация процессов нефросклероза, реализуемых при участии зависимых от нуклеарного фактора каппа В и хемокинов, в том числе моноцитарного хемотаксического протеина типа 1. При стойкой почечной гипоперфузии его экспрессию в первую очередь увеличивают эпителиоциты дистальных канальцев, но в последующем она быстро приобретает диффузный характер. Интенсивность фиброгенеза максимальна в наименее кровоснабжаемом и наиболее чувствительном к ишемии почечном тубулоинтерстиции.

Многие факторы, обусловливающие сосудистое ремоделирование (ЛНП и ЛОНП, особенно подвергшиеся перекисному окислению, триглицериды, избыток инсулина и глюкозы, конечные продукты гликозилирования, гомоцистеин, повышенное системное АД, передающееся на капилляры почечного клубочка), также принимают участие в формировании нефросклероза при атеросклеротическом стенозе почечных артерий; первоочередной мишенью многих из них выступают клубочковые эндотелиоциты. Наряду с этим они способствуют дальнейшей дезадаптивной перестройке сосудистой стенки и миокарда, определяя очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, типичный для пациентов с ИБП.

МОРФОЛОГИЯ

При атеросклеротической реноваскулярной гипертензии почки уменьшены («сморщены»), поверхность их часто неровная. Характерно резкое истончение коркового вещества.

При гистологическом исследовании ткани почек обнаруживают признаки генерализованного нефросклероза, максимально выраженного в тубулоинтерстиции, что иногда обусловливает формирование своеобразной картины «атубулярного» клубочка (резкая атрофия и склероз канальцев при сравнительно сохранных клубочках). Характерен гиалиноз внутрипочечных артериол; в просвете их возможны тромбы, в том числе организовавшиеся.

При холестериновой эмболии внутрипочечных артериол находят распространённые воспалительные клеточные инфильтраты в почечном тубулоинтерстиции. При применении обычных красителей (в том числе гематоксилин-эозина) холестерин растворяется и на месте эмболов образуются пустоты. Применение красителей, обладающих тропностью к холестерину (например, судана III), позволяет подтвердить холестериновую эмболию внутрипочечных артерий и артериол.

При аутопсии погибших пациентов, страдавших ИБП, всегда находят тяжёлое распространённое атеросклеротическое поражение аорты и её ветвей, иногда окклюзирующее. На поверхности многих атеросклеротических

бляшек обнаруживают тромбы. Типична выраженная гипертрофия левого желудочка, а также расширение его полости. Часто обнаруживают диффузный атеросклеротический атеросклероз, у перенесших острый инфаркт миокарда — крупные очаги некроза в сердце, а также «сосудистые» очаги в головном мозге, атрофию его белого вещества.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ни один из клинических признаков ИБП не является достаточно специфичным; вместе с тем при выявлении совокупности симптомов необходимо дальнейшее обследование, прежде всего применение методов визуализации, для подтверждения атеросклеротического стеноза почечных артерий.

Артериальная гипертензия — обязательное проявление ИБП. К особенностям АГ, типичным для атеросклеротического стеноза почечных артерий, относятся:

- возникновение *de novo* в пожилом возрасте;
- утрата контроля над АД, ранее снижавшимся при применении стандартных схем антигипертензивной терапии;
- рефрактерность к комбинированной антигипертензивной терапии;
- III степень (European Society of Hypertension, 2003; Всероссийское научное общество кардиологов, 2005) АГ;
- преимущественное повышение систолического АД.

Атеросклеротической реноваскулярной гипертензии свойственны прогностически неблагоприятные варианты суточного ритма АД, отличающиеся недостаточным его снижением или дальнейшим повышением ночью. Для неё также характерны более выраженные, чем при эссенциальной АГ, поражения органов-мишеней и большая частота ассоциированных клинических состояний (мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность). Атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия всегда относится к категории высокого или очень высокого риска осложнений по классификациям European Society of Hypertension (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов (2005).

При ИБП, как правило, выявляют гиперкреатининемию, чаще умеренную и в связи с этим ошибочно расцениваемую как признак «инволютивных» изменений почечной ткани, но иногда быстро нарастающую при действии соответствующих факторов. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также НПВС провоцируют в первую очередь гиперкалиемию, часто опережающую рост сывороточного уровня креатинина.

Эмболия внутрипочечных артерий и артериол кристаллами холестерина обусловливает быстро прогрессирующую утрату функции почек; иногда диурез неуклонно уменьшается вплоть до анурии. Возможны боли в поясничной области, преходящая гематурия, лейкоцитурия (пул лейкоцитов, попадающих в мочу, представлен преимущественно эозинофилами). Как правило, отмечают выраженный и практически некупируемый подъём АД с признаками озлокачествления, в том числе отёком диска зрительного нерва. На первый план в клинической картине нередко выходят также признаки эмболии других висцеральных ветвей аорты (табл. 20-3). Холес-

териновая эмболия внутрипочечных артериол может быть острой (ОПН с анурией, как правило, необратимая и часто фатальная), подострой (ухудшение функции почек и внепочечные проявления не столь выражены) и хронической (повторные эмболические эпизоды, обусловливающие постепенное нарастание почечной недостаточности). При острой холестериновой эмболии максимально выражены «общие» симптомы, менее заметные при других её формах:

- лихорадка;
- боли в мышцах;
- потеря массы тела;
- отсутствие аппетита, слабость;
- кожный зуд;
- ускорение СОЭ;
- рост сывороточного уровня С-реактивного белка;
- гипофибриногенемия;
- гиперэозинофилия;
- гипокомплементемия (наблюдают не всегда).

Таблица 20-3. Клинические признаки эмболии внутрипочечных артерий и артериол кристаллами холестерина

Локализация эмболов	Клинические проявления
Артерии головного мозга	Трудно переносимая головная боль Тошнота, рвота, не приносящая облегчения Нарушения сознания Транзиторная ишемическая атака/мозговой инсульт
Артерии сетчатки глаза	Выпадение полей зрения/слепота Ярко-жёлтые бляшки Холленхорста на сетчатке Очаги кровоизлияний Отёк диска зрительного нерва
Артерии органов пищеварения	«Ишемические» кишечные боли Динамическая кишечная непроходимость Желудочно-кишечное кровотечение Гангрена петель кишки Острый панкреатит, в том числе с деструкцией
Артерии почек	Боли в поясничной области Олиго- и анурия Снижение СКФ, гиперкреатининемия Гиперкалиемия Гематурия, лейкоцитурия (эозинофилурия)
Артерии кожи (особенно нижних конечностей)	Сетчатое ливедо Трофические язвы

ИБП практически всегда сочетается с другими проявлениями распространённого и зачастую осложнённого атеросклероза:

- ИБС (в том числе перенесёнными острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом; процедурами коронароангиографии и/или коронароангиопластики);

- транзиторными ишемическими атаками и/или острыми нарушениями мозгового кровообращения, клинически очевидным или бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий;
- синдромом перемежающейся хромоты;
- атеросклеротическим поражением брюшного отдела аорты, в том числе аневризмой.

Особенно часто сочетаются с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией тяжёлая ИБС, атеросклеротическое поражение сонных артерий (в том числе бессимптомное, выявляемое при УЗДГ сонных артерий) и синдром перемежающейся хромоты.

У пациентов, страдающих ИБП, нередко наблюдают тяжёлую сердечную недостаточность, возможности лечения которой существенно ограничены в связи с невозможностью применения блокаторов РААС и диуретиков в адекватных дозах. На пике гипертонического криза при атеросклеротическом стенозе почечных артерий могут развиваться трудно купируемые эпизоды отёка легкого, часто рецидивирующие.

Следует иметь в виду возможность сочетания ИБП с другими хроническими нефропатиями, особенно обменными (диабетическая, уратная), считающимися типичными для лиц пожилого возраста (анальгетическая нефропатия, хронический пиелонефрит), а также длительно существующими хроническим ГН и почечнокаменной болезнью. Заподозрить ишемическую болезнь почек в этой ситуации позволяют особенности АГ (нарастание её тяжести при отсутствии очевидных причин), почечной недостаточности (усугубление при назначении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II при отсутствии признаков активности исходной болезни почек), а также сочетание сердечно-сосудистых факторов риска и признаков распространённости атеросклеротического процесса.

ДИАГНОСТИКА

Прицельный поиск атеросклеротического стеноза почечных артерий обосновывают названные выше особенности АГ, ХПН, а также выявление признаков распространённого атеросклероза. При физическом обследовании могут быть обнаружены периферические отёки, проявления хронической сердечной недостаточности (гепатомегалия, билатеральная крепитация или влажные хрипы в базальных отделах лёгких), а также шумы над аортой и крупными сосудами, в том числе почечными. Чувствительность и специфичность данных симптомов крайне низки.

Изменения мочи при ИБП ограничиваются «следовой» протеинурией, часто транзиторной; гематурия, лейкоцитурия не характерны (за исключением эмболии внутрипочечных артерий и артериол холестериновыми кристаллами). У большинства пациентов с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией при применении соответствующего качественного (тест-полоски) или количественного (иммунонефелометрия) методов удаётся зарегистрировать микроальбуминурию, тем не менее выраженные изменения мочи, в том числе протеинурия, превышающая 1 г/сут, не опровергают полностью предположение об ИБП, поскольку могут отражать наличие сочетающейся с ней хронической нефропатии (например, диабетической или вследствие ХГН).

При ультразвуковом исследовании почек нередко выявляют их уменьшение (асимметричное или симметричное), неровность контуров и истончение коркового слоя.

Ишемическую болезнь почек подтверждают результаты визуализирующих методов обследования. УЗДГ почечных артерий недостаточно чувствительна и специфична, но неинвазивна и не требует введения контрастных агентов, в связи с этим предпочтительна для использования на первом этапе диагностики, а также при динамическом наблюдении.

Мультиспиральная компьютерная томография почечных артерий, выполненная в режиме ангиоконтрастирования, позволяет достоверно оценить размеры почек и толщину их коркового вещества, степень стеноза почечных артерий и состояние атеросклеротических бляшек в них и прилежащих отделах брюшной аорты. По чувствительности и специфичности этот метод близок к контрастной ангиографии, но более безопасен с точки зрения риска рентгеноконтрастной нефропатии.

Магнитно-резонансная томография требует использования контрастных веществ, содержащих гадолиний, практически безопасных при почечной недостаточности. Высокая стоимость ограничивает широкое распространение этого метода.

Контрастная ангиография с наибольшей достоверностью позволяет выявить атеросклеротический стеноз почечных артерий. Применение этого метода сопряжено с риском усугубления нарушений почечной функции, связанным с введением контрастных агентов, а также с опасностью холестериновой эмболии, возникающей при деструкции фиброзной покрышки атеросклеротических бляшек, локализующихся в брюшной аорте, во время проведения катетера. Вместе с тем в специализированных центрах, где выполняют большое количество ангиографий, частота этого осложнения крайне мала.

Результаты радиоизотопной сцинтиграфии почек (возможно проведение острой пробы с каптоприлом) подтверждают ухудшение функции одной или обеих почек, но лишь косвенно указывают на стенозирующее поражение почечных артерий. Кроме того, даже однократный приём короткодействующего ингибитора АПФ может быть опасным при выраженной гиперкреатининемии, а также у пожилых больных с нестабильным АД.

Всех больных с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией следует целенаправленно обследовать на предмет сердечно-сосудистых факторов риска (параметры, характеризующие обмен липопротеидов и глюкозы, гомоцистеина, окружность талии и индекс массы тела) и маркёров высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (увеличение сывороточного уровня С-реактивного белка, гиперфибриногенемия). Автоматическое суточное мониторирование АД позволяет своевременно выявить нарушения его суточного ритма, в том числе прогностически неблагоприятные.

Данные, полученные при ЭхоКГ, с большей достоверностью отражают степень гипертрофии и нарушения систолической и/или диастолической функции левого желудочка, а также изменения клапанов сердца (возможны митральная регургитация и атеросклеротический аортальный стеноз, иногда сочетающийся с недостаточностью). Выявление атеросклеротического поражения сонных артерий при УЗДГ сонных артерий косвенно доказывает атеросклеротическую природу стеноза почечных артерий.

Оценку СКФ в динамике проводят с помощью общепринятых расчётных методов (формулы Кокрофта–Голта, MDRD).

Общепринятая тактика диагностики холестериновой эмболии внутрипочечных артерий и артериол не разработана. Биопсию почки, как правило, не проводят в связи с очень высокой вероятностью угрожающих жизни осложнений. Выявление холестериновых эмболов возможно при морфологическом исследовании поражённых участков кожи.

Дифференциальная диагностика

Основная задача дифференциальной диагностики ИБП — максимально раннее отделение её от сходных по клиническим проявлениям хронических нефропатий, требующих, тем не менее, радикально иной тактики ведения.

Признаки атеросклеротического стеноза почечных артерий нередко ошибочно расцениваются как признаки инволютивных изменений почечной ткани, которым, однако, не свойственны снижение СКФ и гиперкреатининемия, а также высокая и/или неконтролируемая АГ.

Для гипертонического нефроангиосклероза типична микроальбуминурия при нормальной или умеренно сниженной СКФ, гиперкреатининемия отсутствует или умеренна. В отличие от атеросклеротического стеноза почечных артерий, при гипертоническом поражении почек их функция при назначении блокаторов РААС, как правило, не ухудшается.

ДН присуща последовательная смена стадий от микроальбуминурии к нарастающей протеинурии: снижение СКФ регистрируют только при экскреции белка с мочой, достигающей нефротического (>3 г/сут) уровня. Гиперкреатининемия и тем более гиперкалиемия, появляющиеся при применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, требуют прицельного исключения ИБП у всех пациентов, продолжительно страдающих СД 2-го типа.

Отличия ИБП от фибромускулярной дисплазии почечных артерий обычно очевидны. Последнюю чаще наблюдают у женщин в возрасте до 50 лет; основным признаком является АГ, в то время как ухудшение функции почек регистрируют очень редко. Возможно сочетание поражения почечных сосудов с вовлечением церебральных артерий и висцеральных ветвей аорты. При ангиографии стенозированный участок артерии имеет характерный вид «чёток».

Реноваскулярная гипертензия при синдроме Такаясу обычно сочетается с общими признаками системного воспалительного ответа: лихорадкой, артралгиями, снижением массы тела, ускорением СОЭ. Часто одновременно поражаются коронарные артерии, а также артерии кишечника и верхних конечностей (выявляют асимметрию пульса и АД при измерении на обеих руках). Синдром Такаясу, как правило, дебютирует в более молодом возрасте, чем ИБП.

Необходимо ещё раз подчеркнуть возможность сочетания атеросклеротического стеноза почечных артерий с практически любой хронической нефропатией. Выявление признаков последней само по себе не опровергает полностью возможности одновременного наличия у пациента ИБП.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы лечения ишемической болезни:

- минимизация количества используемых лекарственных препаратов (по возможности устранение НПВС, антибактериальных и противогрибковых препаратов);
- назначение статинов (возможно в сочетании с эзетимибом);
- отмена ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- оптимизация режима использования диуретиков (предупреждение форсированного диуреза);
- по возможности, раннее применение инвазивных методов лечения.

Перспективы антигипертензивной терапии при атеросклеротическом стенозе почечных артерий ограничены невозможностью использования ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (даже при абсолютных показаниях, например при хронической сердечной недостаточности или СД 2-го типа) и тиазидных диуретиков, утрачивающих эффективность при стойком снижении СКФ. Все пациенты, страдающие ИБП, нуждаются, тем не менее, в комбинированной антигипертензивной терапии. В качестве базисных препаратов могут быть использованы длительно действующие блокаторы медленных кальциевых каналов в сочетании с кардиоселективными β-адреноблокаторами, агонистами I1-имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторами и петлевыми диуретиками. Резкое снижение АД нежелательно; титрование доз антигипертензивных препаратов необходимо проводить под контролем сывороточных уровней креатинина и калия. Достижение общепопуляционного целевого АД (≤140/90 мм рт.ст.) при ИБП может быть опасным из-за усугубления гипоперфузии почечной ткани.

Всем пациентам с ИБП абсолютно показаны статины. При выраженных нарушениях обмена липопротеидов (например, при сочетании гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии) возможна комбинация их с эзетимибом. Обязательна медикаментозная коррекция других метаболических нарушений: инсулинрезистентности и СД 2-го типа, гиперурикемии; тактика её лимитируется необходимостью изменения доз большинства лекарственных препаратов (например, аллопуринола), исходя из степени снижения СКФ.

Активная профилактика сердечно-сосудистых осложнений при ИБП подразумевает назначение ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела. Схемы их использования, по-видимому, не отличаются от общепринятых при ИБС, но требуют специального изучения у больных с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией с точки зрения безопасности.

Консервативное лечение ИБП всегда малоэффективно, поскольку не позволяет добиться ни контроля над АД, ни стабилизации почечной функции. Именно поэтому оправдана ранняя реваскуляризация почек, хотя у большинства пациентов после её проведения констатируют снижение, но не нормализацию АД и креатининемии. Баллонная дилатация почечных артерий быстро сопровождается рестенозом, в связи с чем всегда обоснована имплантация стента. Риск рестенозов внутри стента повышают исходно высокое систолическое АД, выраженная гиперкреатинемия, пожилой возраст и гиперфибриногенемия. Преимущество стентов, покрытых рапами-

цином, при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, в отличие от ИБС, пока не доказано. Шунтирование почечных артерий проводят при невозможности стентирования или неэффективности ранее выполненного стентирования; данное вмешательство бывает затруднено в связи с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Ангиопластика — единственный метод лечения, достоверно улучшающий прогноз при ИБП; после её проведения больные, тем не менее, продолжают нуждаться в агрессивной вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, также снижающей вероятность рестеноза внутри стента. Оптимальная тактика назначения антитромбоцитарных средств (в том числе блокаторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов и клопидогрела) и антикоагулянтов (в том числе низкомолекулярных гепаринов) в ближайший период после вмешательства на почечных артериях нуждается в дальнейшем уточнении и не может быть полностью заимствована из общепринятой при ИБС.

Подходы к лечению холестериновой эмболии внутрипочечных артерий и артериол практически не разработаны. Выраженность ОПН может обусловить выполнение экстренного гемодиализа. По-видимому, показаны статины, а при выраженных иммуновоспалительных проявлениях (в том числе остром эозинофильном тубулоинтерстициальном нефрите) — кортикостероиды в высоких дозах. Эффективность названных методов лечения в контролируемых клинических исследованиях не изучалась.

При развитии ТПН начинают программный гемодиализ или постоянный амбулаторный ПД. Трансплантацию почек при атеросклеротическом стенозе почечных артерий не проводят. Лечебную нефрэктомию следует обсуждать только при установленной атрофии почки и невозможности снижения АД с помощью лекарственных препаратов и/или при приобретении АГ черт злокачественности.

ПРОГНОЗ

ИБП — неуклонно прогрессирующее заболевание. Многие пациенты, вместе с тем, не доживают до ТПН, погибая от сердечно-сосудистых осложнений. Продолжительность жизни больных с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией, находящихся на программном гемодиализе, заметно ниже по сравнению со страдающими другими хроническими болезнями почек; среди причин смерти также преобладают сердечно-сосудистые осложнения. Прогноз при холестериновой эмболии внутрипочечных артерий и артериол, как правило, неблагоприятен.

Глава 21
Алкогольная нефропатия

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Алкогольную нефропатию связывают с действием хронического алкоголизма на иммунную систему как за счёт прямого мембранотоксического эффекта с влиянием на продукцию цитокинов, так и за счёт нарушения регуляции иммунитета в ЦНС и печени. Важную роль играют сенсибилизация к антигену алкогольного гиалина, бактериальным антигенам, ускорение репликации HCV. Почти у половины больных с висцеральной формой алкоголизма обнаруживают HCV-РНК, а также повышение концентрации эндотоксина *E.coli*, активирующего систему комплемента по альтернативному пути. Среди невоспалительных нефритогенных факторов выделяют «алкогольную» гипертензию и нарушения пуринового обмена (см. главу «Подагрическая нефропатия»). Риск развития гипертензии возрастает с увеличением количества потребляемого алкоголя и достигает 90% при приёме более 35 г/сут. Морфологически алкогольный ХГН относят к группе вторичных IgA-нефритов, он характеризуется картиной мезангиопролиферативного нефрита (чаще — фокального, реже — диффузного).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинические формы ХГН:
- латентную;
- гипертоническую;
- нефротическую.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Чаще всего наблюдают симптомы *латентного нефрита*: персистирующую безболевую микрогематурию, сочетающуюся с минимальной или умеренной протеинурией (менее 2 г/сут).

Остронефритический синдром, нередко сопровождающийся нарастанием микрогематурии, протеинурии, олигурией и преходящим снижением КФ, наблюдают более чем у 1/3 больных в 1-е сутки после алкогольного эксцесса.

Гипертоническую и нефротическую формы алкогольного ХГН диагностируют значительно реже. Нефротическая форма характерна для быстро

прогрессирующего и диффузного фибропластического вариантов алкогольного ХГН. При гипертонической форме алкогольного ХГН часто обнаруживают нарушения пуринового обмена (гиперурикемию, гиперурикозурию) и ожирение. Антигипертензивные препараты удовлетворительно контролируют АД.

Для всех форм алкогольного ХГН типичны:

- мезангиальные IgA-депозиты;
- выраженность почечного интерстициального фиброза;
- наличие экстраренальных симптомов алкогольной болезни.

Более чем в половине случаев обнаруживают алкогольную болезнь печени (хронический гепатит, портальный цирроз печени), хронический панкреатит, алкогольную кардиомиопатию, периферическую полинейропатию.

Осмотр и физическое обследование

Обнаруживают стигмы алкогольной болезни:

- макроцитарную анемию;
- контрактуры Дюпюитрена;
- гигантский паротит;
- эритему ладоней;
- гинекомастию.

Лабораторные исследования

- Общий анализ мочи: микрогематурия, протеинурия.
- Снижение скорости КФ.
- Иммунологическое исследование крови: стойкое повышение уровня IgA.
- Гиперурикемия, гиперурикозурия.

Инструментальные исследования

Используют ультразвуковые, рентгенологические и радионуклидные методы диагностики, биопсию печени.

Дифференциальная диагностика

Диагностика алкогольного нефрита нередко затруднена из-за неспецифичности гематурии и разнообразия симптомов алкогольной болезни. В первую очередь для исключения урологических заболеваний, сопровождающихся гематурией (нефролитиаз, опухоли мочевой системы, туберкулёз почки, некротический папиллит при гнойном пиелонефрите), используется комплекс радионуклидных, ультразвуковых и рентгенологических методов диагностики.

Следующий этап дифференциальной диагностики — разграничение алкогольного ХГН с острым нефритом, с первичным и вторичным IgA-нефритом, с подагрической и псориатической нефропатией. При алкогольном ХГН, в отличие от острого нефрита и болезни Берже, реже обнаруживают макрогематурию, эпизод гематурии связан не с предшествующей острой инфекцией верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит), а с алкогольным эксцессом. Часто присутствуют симптомы алкогольной болезни печени, миокарда, поджелудочной железы.

Биопсия печени играет важную роль в установлении алкогольной этиологии ХГН и выборе адекватной терапии.

Быстропрогрессирующий алкогольный нефрит следует дифференцировать от следующих состояний:
- диффузного нефрита при подостром инфекционном эндокардите;
- гепаторенального синдрома;
- эндотоксического шока (см. главу «Острая почечная недостаточность»);
- апостематозного нефрита;
- вторичного IgA-нефрита у носителей ВИЧ-инфекции (IgA-нефрит, часто развивающийся у ВИЧ-инфицированных лиц белой расы, характеризуется диффузной экстракапиллярной пролиферацией и быстро прогрессирующим течением).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение алкогольного ХГН

В первую очередь необходимо полное исключение алкогольных напитков, что приводит к быстрому развитию ремиссии нефрита в 50–60% случаев.

При алкогольном ХГН с нарушениями пуринового обмена, не корригируемыми абстиненцией и низкопуриновой диетой, показано лечение аллопуринолом.

При нефротической и быстро прогрессирующей формах ХГН используют глюкокортикоиды, цитостатики, противовирусные препараты (при репликации HCV), однако эффективность патогенетической терапии алкогольного ХГН не доказана.

При назначении антигипертензивной терапии следует избегать гепатотоксичных препаратов (метилдопа, тиазидные диуретики, ганглиоблокаторы). Систематическое назначение петлевых диуретиков усугубляет гиперурикемию, дефицит калия и кальция, а при сопутствующем портальном циррозе печени провоцирует развитие гепаторенального синдрома. Из антигипертензивных препаратов наиболее предпочтительны ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β_1-адреноблокаторы.

Лечение ХПН

Применение регулярного интермиттирующего гемодиализа затруднительно из-за нестабильности гемодинамики (цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, гиповолемией, алкогольная кардиомиопатия с систолической дисфункцией), выраженного геморрагического синдрома, метаболических нарушений (респираторный алкалоз, печёночная энцефалопатия). Более эффективен и безопасен ПАПД.

При трансплантации почки больным алкогольным ХГН повышен риск инфекционных и онкологических осложнений, а также острой печёночной недостаточности. При ХГН, ассоциированном с алкогольным ЦП, целесообразна комбинированная трансплантация — почки и печени.

ПРОГНОЗ

Течение и прогноз относительно благоприятны.

Почти у половины больных наблюдают *рецидивирующее* течение ХГН с обострениями после очередного алкогольного эксцесса и быстрым (за 3–

4 нед) регрессом при абстиненции. Параллельно с уменьшением выраженности протеинурии, микрогематурии, гипертензии и нормализацией КФ отмечают положительную динамику синдрома холестаза (сокращение размеров печени), нарушений пуринового обмена, кардиомиопатии (восстановление синусового ритма).

Для *персистирующего* течения характерна постоянная активность ХГН, чётко не связанная с алкогольным эксцессом.

Быстро прогрессирующее течение с исходом в необратимую почечную недостаточность на 1–2-м году нефрита встречают в 3–6% случаев — при далеко зашедшей алкогольной болезни. Морфологическая основа этого варианта — диффузный экстракапиллярный или мезангиокапиллярный нефрит. Отмечают связь быстро прогрессирующего течения алкогольного ХГН с персистирующей вирусной (HCV) инфекцией, тяжёлым обострением алкогольного панкреатита.

В целом у 15–20% больных на 10-м году ХГН развивается терминальная ХПН.

К критериям неблагоприятного прогноза алкогольного ХГН относят:

- стойкую протеинурию более 1 г/сут;
- формирование НС;
- постоянную гипертензию;
- длительное (более 10 лет) употребление алкоголя;
- репликацию HCV.

Глава 22
Кистозные болезни почек

Термином «*кистозные болезни почек*» объединяют группу почечных заболеваний различной этиологии, определяющий признак которых — наличие в почках кист.

Кисты почек представляют собой наполненные жидкостью расширенные сегменты нефрона или собирательной трубки различной величины, выстланные одним слоем изменённого канальцевого эпителия. Жидкость в кистах, как правило, сообщается с канальцевым содержимым, ряд кист может иметь сообщение с кровеносными сосудами почек и редко — с содержимым почечной лоханки.

Кисты могут обнаруживаться повсеместно: в корковом и мозговом слое почек, в области лоханок почек и окололоханочной области, реже — на полюсах почки. Размер кист и количество жидкости в них могут широко варьировать: малые кисты (менее 2 мм в диаметре) содержат, как правило, не более 3 мл, в то время как в больших кистах могут быть литры содержимого. Кисты в почках могут иметь как одинаковый размер (при поликистозе детей), так и существенно различаться по форме и размеру (при поликистозе взрослых); быть единичными (солитарными) или множественными, располагаться в одной или обеих почках.

Важно подчеркнуть, что в почках кисты сосуществуют с участками неизменённой паренхимы. По мере прогрессирования болезни, как правило, количество кист возрастает, увеличивается их размер, а масса сохранённой почечной паренхимы уменьшается. Именно последний фактор — количество неповреждённой ткани — и определяет функциональное состояние почек.

Классификация кистозных болезней почек

- Поликистозные болезни.
  - Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек.
  - Аутосомно-рециссивная поликистозная болезнь почек.
- Приобретённые кистозные болезни почек (при азотемии, хроническом лечении гемодиализом).
- Кистозные болезни мозгового вещества почек.
  - Нефронофтиз (уремическая медуллярная кистозная болезнь).
  - Губчатая медуллярная болезнь.
- Простые кисты (единичные и множественные).
- Разнообразные паренхиматозные и непаренхиматозные почечные кисты.

В настоящем разделе будут освещены болезни почек с множественными кистами в обеих почках, объединённые в классификации кистозных болезней почек как *поликистозные болезни.*

22.1. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ВЗРОСЛЫХ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек взрослых, или, как её чаще называют, *поликистоз почек взрослых*, представляет собой наследственное заболевание почек, характеризующееся наличием множественных кист в обеих почках. Это самая частая патология из группы поликистозных болезней почек. Её частота в популяции составляет приблизительно 1:1000 населения, что соответствует выявлению около 6000 новых случаев болезни в год в таких странах, как Россия и США. У подавляющего большинства больных с поликистозом почек развивается почечная недостаточность. Среди пациентов с уремией, леченных хроническим гемодиализом, больные с поликистозом почек составляют в среднем 8–10%.

Поликистоз почек взрослых — генетически детерминированное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что вероятность развития заболевания у детей, родители которых страдают поликистозом почек, составляет 50%. Нет различий в наследовании болезни в зависимости от того, отец или мать является носителем патологического гена; равным образом заболевание одинаково часто передаётся мальчикам и девочкам.

В настоящее время определены три варианта мутаций гена поликистоза почек: 80–85% больных наследуют ген поликистоза 1-го типа — PKD1-мутацию в коротком плече хромосомы 16; у 10–15% встречается ген поликистоза 2-го типа — PKD2-мутация в хромосоме 4. У 5–10% больных диагностируют новую (впервые выявленную и ещё не расшифрованную) мутацию гена. Локализация генных нарушений влияет на естественное течение поликистоза взрослых: при 1-м типе наблюдается самый быстрый темп развития почечной недостаточности, в то время как при 2-м и 3-м типах течение поликистоза благоприятное и развитие ТПН происходит уже после 70 лет.

Этиология и патогенез

Этиология поликистоза взрослых и механизм кистообразования в настоящее время окончательно не определены.

В результате активного изучения клеточных механизмов, лежащих в основе кистообразования, выявили следующие важнейшие звенья этого процесса:

- пролиферацию клеток канальцев, приводящую к их обструкции, растяжению и повышению внутриканальцевого давления;
- наследственную нарушенную растяжимость базальной мембраны канальцев, приводящую к расширению канальца даже при нормальном внутриканальцевом давлении;
- избыточное накопление жидкости, которое может быть связано с нарушением полярности натриевого насоса и, как следствие, с поступлением натрия внутрь кисты, а не в кровь, а также с продукцией эпителиальными клетками кист нейтральных жировых телец, которые способствуют накоплению жидкости.

Показано, что целый ряд факторов провоцирует развитие поликистоза. Среди них химические и лекарственные вещества: инсектициды, консер-

ванты продуктов, дифениламин, все антиоксиданты, препараты лития, аллоксан и стрептозотоцин, ряд противоопухолевых препаратов, в том числе цисплатин и др. У больных, имеющих ген поликистоза, воздействие вышеперечисленных факторов проявляется более ранним развитием клинических проявлений болезни.

Клиническая картина

Клинические проявления поликистоза почек подразделяют на почечные и внепочечные.

Почечные проявления

- Острая и постоянная боль в брюшной полости.
- Гематурия (микро- или макрогематурия).
- Артериальная гипертензия.
- Инфекция мочевых путей (мочевого пузыря, почечной паренхимы, кист).
- Нефролитиаз.
- Нефромегалия.
- Почечная недостаточность.

Внепочечные проявления

- Желудочно-кишечные:
  - кисты в печени;
  - кисты в поджелудочной железе;
  - дивертикул кишечника.
- Сердечно-сосудистые:
  - изменения сердечных клапанов;
  - внутримозговые аневризмы;
  - аневризмы грудного и брюшного отделов аорты.

ПОЧЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК

Первые клинические признаки поликистоза почек, как правило, развиваются в возрасте около 40 лет, однако начало болезни может быть как более ранним (до 8 лет), так и более поздним (после 70 лет). Наиболее частые клинические симптомы поликистоза почек — боль в брюшной полости (или спине) и гематурия.

Боль в брюшной полости появляется в ранней стадии болезни, может быть периодической или постоянной и различной по интенсивности. Резкие боли часто вынуждают больных принимать большое количество анальгетиков, в том числе НПВС, которые в подобной ситуации могут способствовать развитию АГ и снижению почечных функций. Нередко из-за интенсивности болей требуется введение наркотических анальгетиков. Генез болевого синдрома связывают с растяжением капсулы почек.

Гематурия, чаще микрогематурия, —второй преобладающий симптом поликистоза почек взрослых. Более чем у 1/3 больных периодически возникают эпизоды макрогематурии. Провоцируют их развитие травмы или массивная физическая нагрузка. Частота эпизодов макрогематурии возрастает у больных с резко увеличенными почками и при высокой АГ. Наличие этих факторов следует рассматривать как риск развития почечного кровотечения. К другим причинам гематурии относят истончение или разрывы сосудов в стенке кисты, инфаркты почки, инфекцию или пассаж почечных камней.

АГ выявляют у 60% больных с поликистозом почек до развития у них ХПН. Повышение АД может быть первым клиническим признаком болезни и развиваться уже у подростков; по мере увеличения возраста частота АГ увеличивается. Характерная черта АГ при поликистозе почек — потеря циркадного ритма АД с сохранением высоких значений или даже повышением его в ночные и ранние утренние часы. Подобный характер АГ и длительное её существование оказывают повреждающее действие на органы-мишени: на сердце, вызывая развитие гипертрофии левого желудочка и недостаточность его кровоснабжения, что создаёт угрозу инфаркта миокарда, а также на почки, значимо ускоряя темп прогрессирования почечной недостаточности.

Генез АГ связывают с ишемией, ведущей к активации РААС и задержке натрия в организме.

Протеинурия, как правило, выражена незначительно (до 1 г/сут). Умеренная и сильная протеинурия ускоряет развитие почечной недостаточности и ухудшает длительный прогноз больных.

Инфекция мочевых путей осложняет течение болезни примерно в 50% случаев. У женщин она развивается чаще, чем у мужчин. Инфекция мочевых путей может проявляться циститом и пиелонефритом. Развитие высокой лихорадки, усиление болевого синдрома, появление пиурии без лейкоцитарных цилиндров, а также нечувствительность к стандартной для пиелонефрита терапии свидетельствуют о распространении воспаления на содержимое почечных кист. В этих ситуациях подтвердить диагноз помогают данные ультразвукового исследования, сканирования с галлием или результаты КТ почек.

Ранние признаки нарушения почечных функций — *снижение относительной плотности мочи, развитие полиурии и никтурии.*

ВНЕПОЧЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК ВЗРОСЛЫХ

Наряду с поражением почек при поликистозе часто выявляют аномалии в структуре других органов.

Кисты в печени — наиболее частое (38–65%) внепочечное проявление поликистоза почек. В большинстве случаев кисты печени не проявляются клинически и не влияют на функцию органа.

С высокой частотой (до 80% и более), особенно в стадии ХПН, у больных развивается *поражение ЖКТ*. В сравнении с общей популяцией, при поликистозе в 5 раз чаще обнаруживают дивертикулы кишечника и грыжи.

У 1/3 больных с поликистозом почек диагностируют *изменения аортальных и митральных клапанов сердца*, в то время как поражение трёхстворчатого клапана встречается редко.

В отдельных случаях обнаруживают кисты яичников, матки, пищевода и головного мозга.

Обращает на себя внимание высокая (8–10%) частота *поражения сосудов головного мозга с развитием аневризм.* Этот показатель удваивается, если у больных выявляется отягощённая наследственность по поражению сосудов головного мозга.

Разрыв аневризм с развитием субарахноидальных кровотечений — частая причина смерти этих больных в возрасте до 50 лет. Риск разрыва аневриз-

мы возрастает по мере увеличения её размера и считается высоким при аневризме более 10 мм. Наличие такого образования считают показанием к оперативному лечению.

В настоящее время для диагностики поражений сосудов головного мозга при поликистозе почек успешно применяют МРТ головного мозга. С помощью этого метода можно диагностировать аневризмы сосудов головного мозга размером менее 5 мм. Метод рекомендуют в качестве скринингового при обследовании лиц с отягощённой наследственностью по цереброваскулярным осложнениям.

Наиболее распространённые осложнения поликистоза почек:

- кровотечения в кисты или ретроперитонеальное пространство;
- инфицирование кист;
- образование камней в почках;
- развитие полицитемии.

Кровотечения в кисты или ретроперитонеальное пространство клинически проявляются макрогематурией и болевым синдромом. Причинами их развития могут быть высокая АГ, физическая нагрузка либо травма брюшной полости. Эпизоды кровотечений в кисты при соблюдении охранительного режима чаще всего проходят самостоятельно. При подозрении на кровотечение в ретроперитонеальное пространство проводят ультразвуковую диагностику, компьютерную томографию или ангиографию, и при подтверждении осложнений вопрос решают хирургическим путём.

Основной фактор риска *инфицирования почечных кист* — инфекция мочевых путей; реже источником инфицирования становится гематогенная инфекция. В подавляющем большинстве в кистах выявляют грамотрицательную флору. Необходимость проникновения антибактериального вещества внутрь кисты создаёт трудности при лечении инфицированных кист. Такими свойствами обладают лишь липофильные антибактериальные препараты с константой диссоциации, позволяющей веществу проникнуть в кислую среду кисты в течение 1–2 нед. К ним относятся фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) и хлорамфеникол, а также комбинированный сульфаниламид с триметопримом — ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол). Аминогликозиды и пенициллины с трудом проникают в кисты, не накапливаются в них, в связи с чем эти препараты неэффективны.

Нефролитиаз осложняет течение поликистоза почек более чем у 20% больных. Чаще всего при поликистозе обнаруживают уратные, оксалатные или кальциевые камни. Причины их образования — нарушения в метаболизме и пассаже мочи.

Частое осложнение поликистоза почек — *полицитемия*. Генез её связывают с избыточной продукцией мозговым веществом почки эритропоэтина.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У подавляющего большинства больных с поликистозом почек до 30 лет функциональное состояние почек остаётся нормальным. В последующие годы практически в 90% случаев развивается различной степени выраженности почечная недостаточность. В настоящее время показано, что темп прогрессирования ХПН в значительной степени определяют генетические факторы: генотип поликистоза почек, пол и раса. Экспериментальные и клинические

исследования показывают, что при 1-м типе поликистоза почек ТПН развивается на 10–12 лет раньше, чем при поликистозе 2-го типа. У лиц мужского пола ТПН развивается на 5–7 лет быстрее, чем у женщин. Более высокий темп прогрессирования ХПН отмечен у лиц афроамериканской расы.

Помимо генетических особенностей, важную роль в прогрессировании почечной недостаточности играет АГ. Механизм воздействия высокого АД на функцию почек при поликистозе почек не отличается от такового при другой почечной патологии.

Диагностика

Диагноз поликистоза почек взрослых ставят на основании типичной клинической картины заболевания и выявления изменений мочи, артериальной гипертензии, почечной недостаточности у лиц с отягощённой наследственностью по заболеваниям почек. Подтверждают диагноз данные клинического обследования больного — обнаружение при пальпации увеличенных бугристых почек (величина их может достигать 40 см) и данные инструментальных исследований. В основе инструментальной диагностики этого заболевания лежит выявление кист в почках — основного клинического маркёра поликистоза почек. С этой целью в настоящее время широко используют современные методы диагностики почечных кист: *ультразвуковое исследование, сцинтиграфию и компьютерную томографию* почек. При ультразвуковом исследовании и сцинтиграфии выявляют кисты размером более 1,5 см, при КТ — более мелкие — от 0,5 мм. Экскреторная урография менее предпочтительна в связи с нефротоксичностью рентгеноконтрастых веществ; ретроградная урография не проводится из-за высокого риска распространения мочевой инфекции и нефротоксичности контрастного препарата. Ввиду частого, не связанного с данной патологией выявления кист в почечной ткани для постановки диагноза поликистоза почек в настоящее время приняты следующие критерии.

- **Для лиц с отягощённой наследственностью** критерий диагноза — один из приведённых ниже вариантов соотношения количества кист в почках и возраста, даже при отсутствии клинических проявлений болезни:
  - наличие 2 кист в одной или обеих почках у пациентов в возрасте до 30 лет;
  - наличие по 2 кисты в каждой почке при возрасте больных 30–59 лет;
  - наличие не менее 4 кист в каждой почке у пациентов старше 60 лет.
- **Для лиц без генетического анамнеза**, что имеет место примерно в 25% случаев, диагноз ставят на основании типичной клиники заболевания, при подтверждении данными инструментального обследования почек и при обнаружении гена поликистоза почек.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями из группы кистозных болезней почек.

При развитии множественных простых кист течение болезни, как правило, бессимптомное, и обнаружение кист при инструментальном обследовании не мотивировано жалобами больного. Наличие кист в почках не влияет на функции органа. Кисты не наследуются.

Приобретённая кистозная болезнь почек может развиться у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Как правило, проявляется при лечении хроническим гемодиализом. Имеется высокий риск перерождения кист в нефрокарциному.

Аутосомно-рециссивная поликистозная болезнь почек развивается у новорождённых или детей в раннем возрасте. Развитие множественных кист в обеих почках сочетается с поражением печени — развитием перипортального фиброза. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек выявляют резкое увеличение почек, печени, нередко гепатоспленомегалию. Кисты почек располагаются в области дистальных канальцев и собирательных трубочек. Печёночный фиброз часто осложняется развитием портальной гипертензии, пищеводными и желудочно-кишечными кровотечениями.

Бугорчатый склероз часто сочетается с ангиомиолипомами почек. Часты экстраренальные проявления: рабдомиосаркома сердца (в основном в детском возрасте); кожные проявления (95%); опухоли коры головного мозга.

Болезнь Гиппеля–Линдау часто сопровождается развитием опухолей: ангиомы сетчатки, гемангиомы ЦНС, множественных карцином почек, феохромоцитомы. Нередко выявляют экстраренальные кисты в поджелудочной железе, печени, придатках яичка.

Лечение поликистоза почек взрослых

На современном этапе специфического лечения поликистоза почек не разработано. В последнее время (начало 2000 г.) в рамках эксперимента были предприняты попытки разработать патогенетический подход к лечению, рассматривающий эту патологию с позиций неопластического процесса. Лечение мышей с экспериментальным поликистозом противоопухолевыми препаратами (паклитакселом) и ингибитором тирозинкиназы, тормозящими пролиферацию клеток, привело к торможению кистообразования и уменьшению имеющихся кист. Эти методы лечения проходят проверку в эксперименте и в клиническую практику пока не введены.

При лечении поликистоза почек взрослых используют симптоматический подход и применяют препараты, тормозящие прогрессирование ХПН.

Эффективный *контроль АГ* с достижением целевого уровня АД 130/80 мм рт.ст. — одна из основных задач как в плане лечения поликистоза почек, так и в плане профилактики быстрого прогрессирования почечной недостаточности. Препараты первой линии — ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина 2 1-го типа. Их следует назначать при первом выявлении повышенного АД и принимать постоянно. Раннее использование ингибиторов АПФ не только позволяет успешно контролировать АД, но и замедляет развитие почечной недостаточности. Назначение этих препаратов на фоне уже сниженной функции почек не приводит к торможению ХПН. Об этом свидетельствуют данные контролируемого исследования MDRD.

Ингибиторы АПФ:

- каптоприл 25–50 мг 4 раза в сутки;
- эналаприл 2,5–20 мг/сут;
- лизиноприл 5–40 мг/сут;
- фозиноприл 10–40 мг/сут;
- рамиприл 1,25–20 мг/сут.

Блокаторы рецепторов ангиотензина:
- лозартан 25–100 мг/сут;
- кандесартан 4–16 мг/сут;
- ирбесартан 75–300 мг/сут;
- телмисартан 40–80 мг/сут;
- валсартан 80–320 мг/сут;
- эпросартан 300–800 мг/сут.

В числе других гипотензивных препаратов при поликистозе почек взрослых используют блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия, β-адреноблокаторы. Диуретики не показаны из-за инверсии натриевых насосов и полицитемии.

Лечение инфицированных кист
- По возможности следует аспирировать жидкость из инфицированной кисты почки или печени.
- Необходимо использовать липофильные антибиотики с константой диссоциации, позволяющей им проникнуть в кислую среду кисты в течение 1–2 нед:
  - фторхинолоны:
    - ципрофлоксацин 250–500 мг/сут;
    - левофлоксацин 250–500 мг/сут;
    - норфлоксацин 400 мг/сут;
    - офлоксацин 200–400 мг/сут;
  - ко-тримоксазол по 960 мг 2 раза в сутки;
  - хлорамфеникол 500 мг 3–4 раза в сутки.
- Если на фоне антибиотикотерапии лихорадка и гнойный процесс прогрессируют, показано оперативное лечение.
- При длительной лихорадке следует исключить обструкцию мочевыводящих путей конкрементом, гнойный паранефрит.

Лечение нефролитиаза
- Потребление адекватного количества жидкости (не менее 2 л в сутки).
- Определение метаболических изменений, приведших к формированию камней.
- Для профилактики и лечения наиболее часто встречающихся камней (из уратов и оксалатов кальция) используют введение цитрата калия в дозе 20–60 мэкв/сут.

Купирование болевого синдрома

Для купирования острой боли используют спазмоанальгетики, опиоиды; при острой окклюзии показано дренирование верхних мочевыводящих путей.

При хронической боли используют такие анальгетики, как парацетамол и трамадол, трициклические антидепрессанты (амитриптилин 50–150 мг/сут, пипофезин 50–150 мг/сут); опиоиды; автономную блокаду нервов, иглорефлексотерапию.

При их неэффективности применяют инвазивные и хирургические лапароскопические методы лечения — декомпрессию и иссечение кист, нефрэктомию.

Для уменьшения болевого синдрома НПВС не показаны в связи с нефротоксичностью и риском снижения почечных функций. Не оправдало себя и введение в кисты склерозирующих веществ (алкоголь). Аспирация

жидкости из кист приносит временное облегчение, однако при проведении повторных подобных мероприятий сроки безболевых периодов резко сокращаются.

Лечение больных в стадии ТПН включает в себя хронический гемодиализ и трансплантацию почки. Выживаемость больных на гемодиализе и после трансплантации почек практически не отличается от таковой при других хронических диффузных заболеваниях почек.

Прогноз

Прогноз больных определяет генетический вариант поликистоза почек взрослых. При 1-м типе прогноз менее благоприятен, чем при 2-м типе; прогноз болезни хуже у лиц мужского пола.

Прогноз болезни зависит от:

- наличия АГ;
- состояния функций почек;
- темпа прогрессирования почечной недостаточности;
- сопутствующего пиелонефрита;
- наличия осложнений — инфицирования кист, аневризм мозговых сосудов.

При отсутствии АГ и сохранной функции почек прогноз болезни благоприятный.

При наличии почечной недостаточности прогноз определяется скоростью прогрессирования ХПН, которую существенно замедляют:

- постоянный контроль АГ, **начатый в стадии сохранной функции почек,** — целевой уровень АД 130/80 мм рт.ст. (ограничение соли, применение ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина);
- ограничение в диете пищевого белка до 0,8 г/кг;
- ограничение потребления жиров.

Прогноз болезни неблагоприятный при наличии инфицированных кист и ИМП, а также при множественных аневризмах мозговых сосудов.

22.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь, известная также как поликистозная болезнь почек детей, представляет собой наследственное заболевание новорождённых или детей раннего возраста, характеризующееся развитием множественных кист в обеих почках и перипортального фиброза. Это весьма редкое заболевание: встречаемость его составляет 1:6000–1:40 000 живых новорождённых. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Локализация генного повреждения пока не установлена.

Морфология

При развитии болезни у новорождённых кисты образуются в области дистальных канальцев и собирательных трубок. Почечные клубочки, межканальцевый интерстиций, чашечки, лоханки и мочеточники остаются интактными. В итоге по радиусу в области почечной коры выявляют большие кисты, которые приводят к резкому увеличению размеров почек. Если

патологический процесс развивается позже, в раннем детском возрасте, то уменьшается как количество кист, так и их размер. Помимо почек, в патологический процесс вовлекается печень. При морфологическом исследовании выявляют расширение внутрипечёночных жёлчных протоков, картину перипортального фиброза.

Этиология и патогенез изучены недостаточно.

Клинические проявления

В зависимости от возраста детей, в котором появились первые клинические признаки болезни, выделяют 4 группы — перинатальную, неонатальную, раннего детского возраста и ювенильную. Группы существенно различаются по клинической картине и прогнозу заболевания. При перинатальном и неонатальном развитии болезни у новорождённых 90% ткани почек замещается кистами, что приводит к резкому увеличению почек и, соответственно, объёму живота. У детей выявляют быстро прогрессирующую почечную недостаточность, но причиной смерти (которая наступает в течение нескольких дней после рождения) становятся респираторный дистресс-синдром вследствие гипоплазии лёгких и пневмотораксы.

При развитии болезни в раннем детском (от 3 до 6 мес) и ювенильном возрасте (от 6 мес до 5 лет) количество кист значительно меньше, но появляются признаки патологии печени. У этих детей при клиническом обследовании выявляют увеличение размеров почек, печени, нередко гепатоспленомегалию. Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни становятся стойкая высокая АГ, инфекция мочевых путей. Постепенно развивается почечная недостаточность, проявляющаяся нарушениями депурационной функции почек, развитием анемии, остеодистрофии и существенным отставанием ребёнка в росте. Одновременно обнаруживают проявления печёночного фиброза, который нередко осложняется эзофагальными и желудочно-кишечными кровотечениями, развитием портальной гипертензии.

Прогноз у больных раннего детского и ювенильного возраста значимо лучше, чем у детей неонатальной или перинатальной группы: смерть наступает через 2—15 лет от начала болезни. В последних исследованиях показано, что при активном симптоматическом лечении дети, которые пережили первые 78 мес жизни, переживают возраст 15 лет. Причины смерти — почечная недостаточность или осложнения печёночной недостаточности.

Диагностика

Диагноз поликистозной болезни почек детей ставят на основании типичной клинической картины заболевания и подтверждают данными инструментального обследования — ультразвуковым исследованием, сцинтиграфией и КТ почек и печени. Нередко для уточнения печёночной патологии используют пункционную биопсию печени.

Лечение

Специфического лечения этой тяжёлой болезни нет. При её развитии в раннем детском или ювенильном возрасте терапевтические мероприятия направлены на торможение прогрессирования почечной и печёночной недостаточности. В этом плане основное внимание уделяют лечению АГ и

ИМП. Лечение развившейся ХПН общепринято и специфических особенностей не имеет (см. главу «Хроническая почечная недостаточность»). При развитии осложнений перипортального цирроза (портальной гипертензии) в последние годы с успехом используют портокавальное или спленоренальное шунтирование. Больным с терминальной ХПН и выраженной почечной недостаточностью рекомендуют сочетанную трансплантацию печени и почек.

Глава 23
Поражение почек при инфекционном эндокардите

Инфекционный эндокардит — воспалительное поражение клапанов сердца и пристеночного эндокарда инфекционной этиологии, протекающее чаще всего по типу сепсиса (острого или подострого) и сопровождающееся бактериемией, деструкцией клапанов, эмболическими и иммунными (системными) проявлениями и осложнениями.

Среди системных проявлений инфекционного эндокардита важное место занимают гломерулонефрит и васкулит, обусловленные иммунокомплексным поражением капилляров клубочков и мелких сосудов.

Распространённость инфекционного эндокардита составляет 1,4–6,2 случая на 100 000 населения. Рост заболеваемости инфекционным эндокардитом, отмечаемый в последние годы, связывают с широким распространением оперативных вмешательств на сердце и использованием инвазивной инструментальной техники (внутрисосудистые катетеры, артериовенозные фистулы и шунты, в том числе и для проведения сеансов гемодиализа), а также с повсеместным распространением наркомании. Особая форма инфекционного эндокардита — инфекционный эндокардит наркоманов, связанный с несоблюдением стерильных условий при внутривенном введении наркотических веществ — возникает с частотой 1,5–2 случая на 1000 инъекционных наркоманов в год.

Мужчины болеют в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной группе старше 60 лет — в 5 раз чаще. В последние годы отмечают чёткую тенденцию к увеличению заболеваемости лиц пожилого и старческого возраста, доля которых среди пациентов с инфекционным эндокардитом в России сегодня составляет 20%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Инфекционный эндокардит могут вызывать различные микроорганизмы, в том числе грибы, риккетсии и хламидии. Однако в первую очередь возбудителем служат бактерии. Наиболее частые возбудители инфекционного эндокардита — стрептококки (50%) и стафилококки (35%). Другими возбудителями могут быть бактерии группы HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), энтерококки, псевдомонады, грамотрицательные бактерии кишечной группы и др. У небольшой части пациентов (5–15%) не удаётся выделить возбудителя при повторных бактериологических исследованиях крови. Причиной этого в большинстве случаев служит предшествующая антибактериальная терапия. Особеннос-

ти возбудителя могут влиять на характер течения и клинические особенности инфекционного эндокардита. Подострый инфекционный эндокардит повреждённых клапанов наиболее часто вызывают бактерии с низкой вирулентностью (зеленящий стрептококк). При остром инфекционном эндокардите неповреждённых клапанов основным возбудителем является золотистый стафилококк, отличающийся высокой вирулентностью. В последние годы отмечают увеличение частоты инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus*, особенно среди внутривенных наркоманов. Этот микроорганизм вызывает тяжёлое воспаление клапанов с их быстрой деструкцией и возникновением метастатических очагов инфекции в других органах. Грибковый эндокардит развивается у ослабленных больных, длительно получающих антибактериальную и цитостатическую терапию, а также у наркоманов.

В патогенезе инфекционного эндокардита важную роль играют 3 фактора: состояние организма, обстоятельства, ведущие к транзиторной бактериемии, и особенности возбудителя (тропность и вирулентность).

- В основе развития инфекционного эндокардита лежит повреждение эндотелия эндокарда вследствие воздействия на него турбулентного потока крови, движущейся с высокой скоростью и под большим давлением. Изменения внутрисердечной гемодинамики при наличии клапанного поражения создают дополнительные предпосылки к развитию эндотелиального повреждения. Вследствие этого в повреждённых участках эндокарда происходит активация тромбоцитов, сопровождающаяся отложением фибрина и ведущая к образованию тромбов, — возникает небактериальный эндокардит. Фиксация на повреждённом эндокарде микроорганизмов, циркулирующих в кровотоке, с последующим их размножением в сочетании с продолжающимся тромбообразованием приводит к формированию вегетаций. Факторами, предрасполагающими к инфицированию эндокарда, служат существующая патология сердца и изменённая реактивность организма (вследствие интеркуррентных заболеваний, стресса, переохлаждения и др.).
- Транзиторная бактериемия может привести к попаданию микроорганизмов в участки повреждения эндокарда. Её причины многочисленны: стоматологические вмешательства (экстракция зуба, снятие зубного камня), операции на ЛОР-органах (тонзиллэктомия, аденотомия), диагностические процедуры и хирургические вмешательства на мочевых путях и органах ЖКТ (цистоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия), длительное применение венозных катетеров, формирование сосудистого доступа для проведения гемодиализа, внутривенные инфузии в нестерильных условиях, ожоги, гнойничковое поражение кожи, а также разнообразные внутрисердечные факторы (клапанные пороки сердца, протезы клапанов, водитель ритма и др.).
- Размножение бактерий в сформировавшихся вегетациях способствует росту последних и внутрисердечному распространению инфекции, приводя к деструкции клапанов. С другой стороны, дальнейший рост микроорганизмов индуцирует новые эпизоды бактериемии, освобождение Аг возбудителя, продукцию АТ к нему и формирование иммунных комплексов, с действием которых связывают развитие системных проявлений заболевания (гломерулонефрит, миокардит, васкулит).

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от длительности течения различают острый (до 2 мес) и подострый (более 2 мес) инфекционный эндокардит.

- Острый инфекционный эндокардит — заболевание, вызванное высоковирулентными микроорганизмами, которое протекает преимущественно с септическими проявлениями, частым возникновением гнойных метастатических очагов в разных органах и без лечения приводит к смерти в течение нескольких недель.
- Подострый инфекционный эндокардит — особая форма сепсиса, сопровождающаяся, кроме септицемии, эмболиями и иммунными нарушениями, приводящими к развитию гломерулонефрита, васкулита, синовита, полисерозита.

Крайне редким вариантом течения инфекционного эндокардита в настоящее время бывает хроническое, выделяемое при длительности болезни более 1,5 лет.

В зависимости от предшествующего состояния клапанного аппарата сердца выделяют две больших группы инфекционного эндокардита, имеющие особенности течения и лечения.

- Первичный инфекционный эндокардит, возникающий на неизменённых клапанах (20–40% больных).
- Вторичный инфекционный эндокардит, развивающийся на поражённых сердечных клапанах (в том числе при ревматических, врождённых, атеросклеротических пороках сердца, пролапсе митрального клапана, после операций на сердце) (60–80% больных).

Современное течение инфекционного эндокардита характеризуется увеличением частоты его первичных форм. В последнее время выделяют также следующие 4 формы заболевания:

- инфекционный эндокардит естественных клапанов;
- инфекционный эндокардит протезированных клапанов;
- инфекционный эндокардит у наркоманов;
- нозокомиальный инфекционный эндокардит.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания обусловлена сочетанием симптомов инфекционного поражения клапанов сердца, тромбоэмболий из вегетаций, бактериемии с метастатическими очагами в различных органах и иммунопатологических процессов.

- Инфекция на клапанах.
  - Неспецифические признаки инфекционного процесса и интоксикации: лихорадка, озноб, ночная потливость, слабость, анорексия, потеря массы тела, артралгии, миалгии, спленомегалия.
  - Специфические признаки поражения клапанов: появление или изменение характера шумов в результате формирования клапанных пороков, перфорации створок, отрыва сухожильных хорд, разрыва клапана. Эти процессы более чем у 50% пациентов осложняются развитием недостаточности кровообращения.

- Артериальные эмболии фрагментами вегетаций: тромбоэмболия сосудов головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения), инфаркт миокарда, ТЭЛА, окклюзия мезентериальных артерий с развитием картины «острого живота», инфаркт селезёнки, инфаркт почки, окклюзия крупных периферических артерий (гангрена конечности).
- Бактериемия с метастатическими очагами в органах: при высокой вирулентности возбудителя развиваются абсцессы почек, миокарда, головного мозга и др.
- Иммунопатологические проявления: ГН, миокардит, полиартрит, кожный васкулит (сосудистая пурпура, узелки Ослера).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Поражение почек при инфекционном эндокардите отличается многообразием и может быть связано как с самим заболеванием, так и с применяемыми для его лечения антибактериальными ЛС (табл. 23-1).

Таблица. 23-1. Поражение почек при инфекционном эндокардите

Характер поражения	Причина поражения
Инфаркт почки	Тромбоэмболия из вегетаций (ветви почечной артерии)
	Иммунопатологические реакции (васкулит почечных сосудов)
Острый кортикальный некроз	Тромбоэмболия (ствол почечной артерии)
	Деструкция клапана с развитием острой сердечной недостаточности
Абсцессы почек	Бактериемия с метастатическими очагами в органах
ГН	Иммунопатологические реакции
Амилоидоз	Хроническое течение инфекционного эндокардита
Лекарственная нефропатия (острый интерстициальный нефрит, острый канальцевый некроз)	Антибактериальные ЛС

Поражение почек осложняет течение инфекционного эндокардита у 50–80% пациентов, причём у 10% из них развивается ХПН. Наиболее частым вариантом поражения почек, в ряде случаев определяющим прогноз, является ГН, который возникает при инфекционном эндокардите в 20–25% случаев. На связь между ГН и инфекционным эндокардитом впервые обратил внимание M. Lohlein, описавший в 1910 г. фокальные гломерулярные изменения, которые он расценил как проявления «бактериальной эмболии», у умершего от инфекционного эндокардита пациента. Уже в 1932 г. A. Bell подверг сомнению эмболическую природу гломерулонефрита при инфекционном эндокардите и предположил ведущую роль иммунных механизмов в развитии поражения почек. В настоящее время иммунная природа гломерулярного поражения не вызывает сомнения и подтверждается

развитием гломерулонефрита при эндокардите правых отделов сердца, когда исключена эмболия в сосуды почек, наличием гипокомплементемии, обнаружением у больных с инфекционным эндокардитом циркулирующих и фиксированных в клубочках иммунных комплексов, а также специфических бактериальных Аг в их составе.

Особенности гломерулонефрита при инфекционном эндокардите

ГН при инфекционном эндокардите — классический иммунокомплексный ГН. Пусковым механизмом в его развитии служат попадание в кровоток бактериальных Аг и выработка АТ к ним. В дальнейшем возможно либо образование циркулирующих иммунных комплексов с последующим отложением их в клубочках почек, либо фиксация Аг в гломерулах и формирование иммунных комплексов *in situ*. Фиксация иммунных комплексов в клубочках почки вызывает активацию комплемента и продукцию большого числа цитокинов как резидентными клетками клубочков, так и моноцитами, макрофагами, тромбоцитами (интерлейкина-1 и -2, ФНО-α, PDGF, ТФР-β), приводя к повреждению клубочков и развитию гломерулонефрита.

Патоморфология

В зависимости от характера течения инфекционного эндокардита возможно развитие очагового (фокального) или диффузного пролиферативного гломерулонефрита.

- У больных с острым фульминантным течением инфекционного эндокардита морфологические изменения аналогичны таковым при остром постинфекционном ГН и проявляются диффузной эндокапиллярной пролиферацией. При светооптической микроскопии выявляют выраженную гиперклеточность всех клубочков, которая бывает результатом пролиферации резидентных клеток, преимущественно мезангиоцитов, и инфильтрации нейтрофилами, моноцитами/макрофагами и плазматическими клетками. При иммуногистохимическом исследовании отмечают отложения IgG и C3-компонента комплемента, реже IgM на базальной мембране клубочков, а при электронной микроскопии — субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты.
- При подостром инфекционном эндокардите чаще обнаруживают фокальный сегментарный пролиферативный ГН с умеренно выраженными инфильтративными изменениями в клубочках. Несмотря на очаговый характер поражения при светооптической микроскопии, при иммунофлюоресцентной микроскопии часто выявляют распространённые и преимущественно мезангиальные депозиты иммуноглобулинов.

Наиболее характерным морфологическим проявлением гломерулонефрита при инфекционном эндокардите (как и при других формах септицемии, а также при висцеральных абсцессах с отрицательным результатом бактериологического исследования крови) является сочетание эндокапиллярной и экстракапиллярной пролиферации с образованием полулуний. В последнем случае при иммунофлюоресцентной микроскопии, помимо депозитов IgG и C3-компонента комплемента, выявляют также отложения фибрина в составе полулуний, свидетельствующие о некротическом характере процесса.

Кроме очагового и диффузного пролиферативного гломерулонефрита с полулуниями или без них у больных с инфекционным эндокардитом может

развиваться мезангиокапиллярный ГН (особенно при стафилококковой этиологии заболевания). Этот морфологический вариант гломерулонефрита характерен также для «шунт-нефрита». Отличительной особенностью постинфекционного мезангиокапиллярного гломерулонефрита служит наличие многочисленных депозитов С3-компонента комплемента в клубочках. При всех морфологических вариантах гломерулонефрита выявляют тубулоинтерстициальные изменения: лимфоидную инфильтрацию и фиброз интерстиция, атрофию канальцев. Массивная антибактериальная терапия усугубляет выраженность интерстициального повреждения.

Клиническая картина

Основные клинические проявления гломерулонефрита при инфекционном эндокардите — гематурия, нередко достигающая степени макрогематурии, и протеинурия. НС развивается у 30–50% больных, АГ не характерна. У некоторых пациентов поражение почек манифестирует остронефритическим синдромом или нарастающей почечной недостаточности вследствие развития БПГН. В редких случаях симптомы поражения почек могут предшествовать развёрнутой клинической картине эндокардита («нефритическая» маска инфекционного эндокардита).

По спектру клинических проявлений и морфологической картине ГН при инфекционном эндокардите аналогичен «шунт-нефрит» — постинфекционный ГН, который развивается у больных с инфицированным вентрикулоатриальным шунтом (соединяет желудочек мозга с правым предсердием), установленным для устранения окклюзионной гидроцефалии. В 80% случаев возбудителем «шунт-инфекции» бывает эпидермальный стафилококк, колонизирующий дистальную (атриальную) часть шунтирующей системы либо в момент операции по её установке, либо, чаще, вследствие транзиторной бактериемии, аналогично тому, как это происходит с инфицированием эндокарда при инфекционном эндокардите. Почечной манифестации «шунт-нефрита», как правило, предшествует клиническая картина подострого сепсиса с эпизодами лихорадки, недомоганием, анемией, спленомегалией. У большинства больных отмечают симптомы внутричерепной гипертензии (головные боли, тошнота, рвота, сонливость) вследствие дисфункции шунта, связанной с его инфицированием. У пациентов с «шунт-инфекцией» развиваются также системные проявления (артриты, кожный некротизирующий васкулит). Самые частые почечные проявления «шунт-нефрита» — гематурия (макрогематурия у трети больных) и протеинурия. НС и АГ возникают примерно в половине случаев, нарушения функций почек — в 60%. В последние годы отмечена тенденция к трансформации как клинической, так и морфологической картины «шунт-нефрита»: всё чаще при биопсии почки выявляют экстракапиллярный ГН с полулуниями при преобладании клинических симптомов быстропрогресирующего гломерулонефрита. Основной причиной прогрессирования «шунт-нефрита» считают длительное персистирование инфекции, связанное главным образом с несвоевременно установленным диагнозом.

Лабораторные исследования

Практически у всех больных с инфекционным эндокардитом отмечают анемию и значительное увеличение СОЭ, иногда до 70–80 мм/ч. Часто вы-

являют нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопению, тромбоцитопению, увеличение содержания γ-глобулинов, высокую концентрацию С-реактивного белка, ревматоидного фактора, циркулирующие ИК, криоглобулинемию, снижение общей гемолитической активности комплемента СН50, а также С3- и С4-компонентов комплемента. Гипокомплементемия при инфекционном эндокардите служит индикатором поражения почек: у пациентов с ГН частота её обнаружения (94%) соответствует частоте выявления депозитов С3-компонента комплемента в биоптатах почек при иммуногистохимическом исследовании. Кроме того, содержание комплемента в крови у этих больных можно рассматривать как маркёр эффективности антибактериальной терапии. Установлено, что замедленный темп нормализации уровня комплемента характерен для персистирующей инфекции и свидетельствует о необходимости коррекции лечения.

Важным диагностическим признаком инфекционного эндокардита служит бактериемия. Результаты бактериологического исследования крови бывают положительны у 70–85% больных.

Инструментальное исследование

Основное значение для диагностики имеет ЭхоКГ, при которой выявляют вегетации на клапанах сердца. В случае сомнительных результатов трансторакальной ЭхоКГ (чувствительность метода в плане диагностики вегетаций составляет 65%) необходимо провести чреспищеводную ЭхоКГ (чувствительность равна 85–90%).

Дифференциальная диагностика

В типичных случаях диагноз заболевания не вызывает трудностей. Выявление вегетаций на клапанах при трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ и положительный результат бактериологического исследования крови позволяют чётко верифицировать диагноз, установить этиологию болезни и назначить адекватную антибактериальную терапию.

- Появление мочевого или остронефритического синдромов у пациента с подтверждённым инфекционным эндокардитом до начала лечения антибактериальными ЛС свидетельствует, в первую очередь, о развитии инфекционного гломерулонефрита, реже — о других вариантах поражения почек, свойственных инфекционному эндокардиту.
- При наличии мочевого синдрома и нарушения функции почек, появившихся на фоне антибактериальной терапии, следует провести дифференциальную диагностику гломерулонефрита с лекарственной нефропатией. Биопсия почки большинству больных с инфекционным эндокардитом не показана.
- Подострый инфекционный эндокардит, протекающий с системными проявлениями (поражением почек, кожи, суставов), необходимо дифференцировать от СКВ, системных васкулитов, злокачественной лимфомы. При дифференциальной диагностике с СКВ решающее значение имеют LE-клеточный феномен и обнаружение АТ к двуспиральной ДНК.
- Особые трудности вызывает дифференциальная диагностика подострого инфекционного эндокардита с неинфекционным тромботическим эндокардитом при первичном или вторичном (в рамках СКВ) антифосфолипидном синдроме. Антифосфолипидный синдром диагнос-

тируют на основании развития артериальных и венозных тромбозов, тромбоцитопении, своеобразного поражения кожи (сетчатое ливедо). Для тромбоэндокардита у больных с антифосфолипидным синдромом, в отличие от подострого инфекционного эндокардита, характерно поражение митрального клапана. Определяющим в диагностике антифосфолипидного синдрома служит обнаружение АТ к кардиолипину и/или волчаночного антикоагулянта.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика зависит от особенностей возбудителя, локализации и выраженности клапанного поражения, наличия системных проявлений болезни (при развитии гломерулонефрита — от состояния функции почек). Антибактериальная терапия — метод этиотропного лечения инфекционного эндокардита. Основные принципы применения антибактериальных ЛС приведены ниже.

- Необходимо применять антибактериальные ЛС бактерицидного действия.
- Для создания высокой концентрации антибактериального ЛС в вегетациях (которая необходима для эффективного лечения) показано внутривенное введение ЛС в высоких дозах на протяжении длительного времени (не менее 4–6 нед).
- При тяжёлом состоянии пациента и отсутствии данных о возбудителе инфекции следует начинать эмпирическую терапию до получения результатов микробиологического исследования крови.
- При подостром течении инфекционного эндокардита или нехарактерной клинической картине следует проводить этиотропную антибактериальную терапию после идентификации возбудителя.
- После излечения инфекционного эндокардита для профилактики рецидива инфекции показано назначение антибактериальных ЛС в ситуациях, вызывающих транзиторную бактериемию.

Эмпирическая терапия

- ЛС выбора эмпирической терапии острого инфекционного эндокардита служат антибактериальные ЛС, активные в отношении *Staphylococcus aureus*, основного возбудителя этой формы заболевания: внутривенно оксациллин по 2 г 6 раз в сутки или цефазолин по 2 г 3 раза в сутки в течение 4–6 нед в сочетании с гентамицином в дозе 1 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3–5 сут. При подозрении на острый инфекционный эндокардит, вызванный резистентными стафилококками или энтерококками, назначают внутривенно ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки и гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки. Альтернативой ванкомицину при высоком риске нефротоксичности служит рифампицин внутривенно по 300–450 мг 2 раза в сутки.
- При подостром инфекционном эндокардите нативного клапана показаны внутривенно в течение 4 нед ампициллин по 2 г 6 раз в сутки в сочетании с гентамицином по 1 мг/кг 3 раза сутки или бензилпенициллин по 3–4 млн ЕД 6 раз в сутки в сочетании с гентамицином по 1 мг/кг 3 раза в сутки.

- В случае подострого инфекционного эндокардита трикуспидального клапана (у наркоманов, принимающих наркотические вещества внутривенно) ЛС выбора считают оксациллин по 2 г 6 раз в сутки в сочетании с гентамицином по 1 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно в течение 2–4 нед. Рекомендованы также альтернативные ЛС: цефазолин по 2 г в сочетании с гентамицином по 1 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки в течение 2–4 нед или ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки в сочетании с гентамицином по 1 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно в течение 4 нед.

Этиотропная терапия

- В случае стрептококковой этиологии заболевания (*Streptococcus viridans*, *Strept. bovis*) показаны следующие схемы.
  - При высокой чувствительности зеленящего стрептококка назначают бензилпенициллин по 2–3 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно в течение 4 нед или цефтриаксон по 2 г 1 раз в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 4 нед.
  - При высокой чувствительности стрептококков, длительности заболевания более 3 мес или наличии осложнений пациентам без противопоказаний к применению аминогликозидов показаны бензилпенициллин по 2–3 млн ЕД 6 раз в сутки + гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно в течение 2 нед, а затем 2 нед только бензилпенициллин.
  - При выявлении пенициллиноустойчивых стрептококков, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* и других энтерококков рекомендованы ампициллин по 2 г 6 раз в сутки + гентамицин в дозе 1 мг/кг 3 раза в сутки или бензилпенициллин по 4–5 млн ЕД 6 раз в сутки + гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки или ванкомицин по 15 мг/кг (или по 1 г 2 раза в сутки) + гентамицин по 1–1,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно в течение 4–6 нед.
- При стафилококковой этиологии заболевания показаны следующие ЛС.
  - Оксациллинчувствительный золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки: внутривенно оксациллин по 2 г 6 раз в сутки в течение 4 нед или оксациллин по 2 г 6 раз в сутки + гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3–5 сут, затем до 4–6 нед только оксациллин или цефазолин по 2 г 3 раза в сутки + гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки 3–5 сут, затем до 4–6 нед только цефазолин.
  - Оксациллинрезистентный золотистый стафилококк: внутривенно ванкомицин по 15 мг/кг или по 1 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед.
- При инфекции, вызванной микроорганизмами группы HACEK, внутривенно или внумышечно в течение 4 нед цефтриаксон по 2 г в сутки или внутривенно в течение 4 нед ампициллин по 3 г 4 раза в сутки + гентамицин по 1 мг/кг 3 раза в сутки.
- При инфекции, вызванной синегнойной палочкой, назначают внутривенно в течение 6 нед тобрамицин по 5–8 мг/кг в сутки + тикарциллин/клавулановая кислота по 3,2 г 4 раза в сутки или цефепим по 2 г 3 раза в сутки или цефтазидим по 2 г 3 раза в сутки.

Специфического лечения гломерулонефрита при инфекционном эндокардите не проводят. Эффективная антибактериальная терапия эндокарди-

та приводит к стойкой ремиссии гломерулонефрита у большинства пациентов. Лечение антибактериальными ЛС больных ГН следует осуществлять под контролем содержания комплемента в крови. В случае нарушения функции почек у пациентов с ГН, сохраняющимся несмотря на адекватную антибактериальную терапию инфекционного эндокардита, показан преднизолон в умеренных дозах (30–40 мг/сут). При развитии нефротоксического эффекта антибактериальных ЛС, проявляющегося в нарушении функции почек, следует заменить антибактериальный препарат в соответствии со спектром чувствительности возбудителя.

ПРОГНОЗ

Прогноз больных ГН в рамках инфекционного эндокардита определяют в первую очередь выраженность и тяжесть инфекции и в меньшей степени — характер гломерулонефрита. Неблагоприятный исход чаще наблюдают у истощённых и пожилых пациентов, при наличии септицемии с развитием абсцессов во внутренних органах, а также при развитии васкулита (кожная пурпура). Даже при значительном ухудшении функции почек в дебюте инфекционного эндокардита прогноз больше зависит от исхода основного заболевания, чем от морфологического варианта нефрита. Адекватная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита у большинства пациентов приводит к излечению гломерулонефрита. Однако факторами хронизации гломерулонефрита после излечения инфекционного эндокардита могут быть концентрация креатинина в крови более 240 мкмоль/л и НС в начале болезни, а также наличие полулуний и интерстициальный фиброз в почечном биоптате, если была проведена нефробиопсия. У таких больных после лечения инфекционного эндокардита возможны персистирование мочевого синдрома и присоединение признаков почечной недостаточности.

Глава 24
Почки и беременность

ПОЧКИ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Во время нормальной беременности увеличиваются размеры почек: их длина возрастает на 1,5–2 см. Основные анатомические изменения затрагивают ЧЛС: расширение почечных лоханок, чашечек, а также мочеточников, обусловленное гиперпрогестинемией, отмечают уже на ранних сроках гестации. Как правило, дилатация ЧЛС больше выражена справа. Во второй половине беременности изменения мочевых путей сохраняются благодаря не только гормональным факторам, но и механическому воздействию увеличивающейся матки. Эти изменения, приводящие к нарушению уродинамики и стазу мочи, служат фактором риска развития инфекции мочевыводящих путей (от бессимптомной бактериурии до острого пиелонефрита) у беременных.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Физиологическая беременность характеризуется значительной системной вазодилатацией, которая развивается с начала гестации. У беременных увеличиваются почечный кровоток и СКФ: максимальные значения этих показателей регистрируются уже в I триместре и в среднем превышают на 35–50% таковые у небеременных. Возрастание почечного кровотока и СКФ связывают с дилатацией почечных сосудов и увеличенным гломерулярным плазмотоком, что было установлено методом микропункции на экспериментальных моделях беременности у крыс.

- Во время беременности не происходит увеличения продукции креатинина, поэтому увеличенная СКФ приводит к снижению концентрации в крови креатинина, а также других продуктов азотистого метаболизма. Нормальный уровень креатинина во время беременности не превышает 1 мг/дл, мочевой кислоты — 4,5 мг/дл, азота мочевины — 12 мг/дл.
- Возросшая СКФ при не изменившейся во время беременности канальцевой реабсорбции является причиной повышения экскреции с мочой глюкозы, мочевой кислоты, кальция, аминокислот, бикарбоната. Бикарбонатурию рассматривают как компенсаторную реакцию в ответ на развитие гипокапнии (дыхательный алкалоз развивается у беременных вследствие физиологической гипервентиляции). Стойкая щелочная реакция мочи, характерная для беременности, является ещё одним фактором риска развития мочевой инфекции.

- Вследствие повышения СКФ развивается также физиологическая протеинурия беременных. Суточная экскреция белка при беременности составляет 150–300 мг.

ИЗМЕНЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА

Во время физиологической беременности наблюдают значительные изменения водно-солевого баланса. В результате гиперпродукции минералокортикоидов происходит значительная задержка ионов натрия и воды. К концу беременности в организме беременной накапливается около 900 мЭкв натрия, чему соответствует 6–8 л жидкости, что приводит к увеличению объёма циркулирующей плазмы за время гестации на 40–50%, причём максимальный прирост происходит во второй половине беременности. Около двух третей накопленного натрия (или его объёмного эквивалента) содержится в тканях плода, одна треть — в организме матери, равномерно распределяясь между сосудистым руслом и интерстицием. В результате этого, наряду с возрастанием внутрисосудистого объёма крови, увеличивается гидрофильность тканей и развиваются физиологические отёки, выявляемые на разных сроках беременности у 80% женщин. Эти отёки нестойки, не сочетаются с протеинурией и/или повышением АД и не требуют в связи с этим лечения.

Из-за задержки ионов натрия и воды развивается феномен разведения крови. Его можно диагностировать на основании снижения гематокрита до 35–36%, концентрации гемоглобина до 120–100 г/л и уменьшения концентрации общего белка и альбумина в крови в среднем на 10 г/л.

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности происходит снижение АД, которое достигает минимальных значений к концу I триместра. У беременных систолическое АД в среднем на 10–15 мм рт.ст., а диастолическое АД на 5–15 мм рт.ст. ниже, чем до беременности. С начала II триместра АД постепенно очень медленно повышается и к концу беременности может достигнуть уровня, наблюдавшегося до зачатия. Снижение АД происходит, несмотря на увеличение объёма циркулирующей крови и минутного объёма кровообращения, характерных для беременности. Основная причина снижения АД состоит в развитии вазодилатации, к которой, в свою очередь, приводит воздействие гормонов плаценты на сосудистый эндотелий. При физиологическом течении беременности плацента вырабатывает значительные количества простациклина I_2 и эндотелиального релаксирующего фактора (оксид азота), обладающих вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. С действием простациклина и оксида азота при беременности связывают, помимо вазодилатации, и рефрактерность сосудистой стенки к действию прессорных факторов, что в конечном счёте приводит к снижению АД. В ответ на вазодилатацию и снижение АД во время гестации происходит активация РААС.

С самого начала беременности отмечают отчётливое повышение активности ренина плазмы крови, достигающей максимального (в среднем в 4 раза больше, чем до беременности) значения ко второй половине гестации.

- Увеличение уровня ренина в крови сопровождается повышением секреции альдостерона.
- Состояние продукции ангиотензина II у беременных изучено недостаточно, однако, по-видимому, уровень его также повышен, поскольку у беременных с нормальным АД выявляют избыточный ответ на острую блокаду АПФ.

Таким образом, можно предполагать, что активация РААС при беременности служит важным механизмом предотвращения гипотензии, поскольку АД остаётся нормальным.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, ИНДУЦИРОВАННЫЕ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Нефропатия беременных

Нефропатия беременных — осложнение второй половины беременности, проявляющееся АГ, протеинурией, нередко в сочетании с отёками, которое может иметь прогрессирующий характер с развитием критических состояний у матери и плода (эклампсия, HELLP-синдром, синдром ДВС, задержка внутриутробного развития и гибель плода).

Отечественный термин «нефропатия беременных» по клиническим критериям близок международным терминам «преэклампсия» или «протеинурическая гипертензия». Однако в России и за рубежом приняты разные классификации этого синдрома. В России нефропатия беременных — одна из стадий гестоза (сокращенное от немецкого термина Gestationstoxicose — токсикоз беременных), который подразделяют на водянку (изолированные отёки), нефропатию беременных (сочетание протеинурии и АГ), преэклампсию (сочетание нефропатии с умеренным поражением ЦНС) и эклампсию (нефропатия и тяжёлое поражение ЦНС с судорогами и нередко комой). За рубежом, согласно классификации ВОЗ (1996), преэклампсию рассматривают как одну из форм АГ беременных.

КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ

Выделяют 4 формы АГ беременных.

1. Преэклампсия/эклампсия.
2. Хроническая артериальная гипертензия.
3. Хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией/эклампсией.
4. Гестационная артериальная гипертензия.

- Преэклампсия (протеинурическая гипертензия, нефропатия беременных) — специфический синдром, развивающийся во второй половине беременности и характеризующийся АГ и протеинурией. Отёки в настоящее время не рассматриваются в качестве диагностического признака преэклампсии из-за их неспецифичности. Эклампсия — поражение ЦНС, развивающееся в результате прогрессирования преэклампсии.
- Хроническая АГ — АГ, существовавшая до беременности (гипертоническая болезнь, вторичная АГ, в том числе и почечной этиологии). Её критерии перечислены ниже.

- ❑ Регистрация АД, равного 140/90 мм рт.ст. и более, не менее 2 раз до наступления беременности.
- ❑ Выявление повышенного АД в первой половине беременности.
- ❑ Сохранение повышенного АД на протяжении более 12 нед после родов в случае, если оно впервые было зарегистрировано во второй половине беременности.

■ Гестационная АГ — изолированное (без протеинурии) неосложненное повышение АД, выявленное впервые во второй половине беременности. Женщин с гестационной АГ следует наблюдать не менее 12 нед после родов, прежде чем уточнять диагноз, который может иметь следующие формулировки.

- ❑ Транзиторная АГ (в случае нормализации АД).
- ❑ Хроническая АГ (при сохраняющемся повышении АД).

За рубежом часто используют термин «артериальная гипертензия, индуцированная беременностью», который объединяет преэклампсию и транзиторную АГ. При этом транзиторную АГ называют умеренной АГ, индуцированной беременностью, а преэклампсию — тяжёлой АГ, индуцированной беременностью, проводя это разделение на основании выраженности АГ и наличия протеинурии.

Артериальная гипертензия у беременных — одно из наиболее важных и широко распространённых осложнений беременности терапевтического характера. В различных странах мира её выявляют у 8–15% беременных. Распространённость преэклампсии (нефропатии беременных) составляет около 3%, а эклампсии — 0,1%. В России, по данным проведённого в 1998 г. эпидемиологического исследования, АГ зарегистрирована у 20% беременных. Диагноз «гестоз» был установлен у 13,5% всех беременных. Такая вариабельность эпидемиологических данных обусловлена различием классификаций и диагностических критериев, принятых в России и за рубежом.

Этиология и патогенез

Основным фактором риска преэклампсии/эклампсии является первая беременность, при которой вероятность развития нефропатии в 15 раз выше, чем при повторных беременностях. Гестационная АГ также чаще развивается во время первой беременности.

В качестве другого важного фактора риска нефропатии рассматривают соматическую патологию: заболевания сердечно-сосудистой системы (в первую очередь, АГ), почек, системные заболевания соединительной ткани, СД, ожирение.

Дополнительными факторами риска считают возраст матери (старше 35 и моложе 19 лет), курение, наследственную отягощённость по нефропатии беременных по материнской линии, а также многоплодную беременность.

Этиология нефропатии беременных до настоящего времени неясна, тогда как её патофизиологические механизмы довольно хорошо изучены. По современным представлениям, нефропатию беременных следует рассматривать как системное осложнение беременности, при котором поражаются практически все жизненно важные органы, а АГ — лишь один аспект проблемы. Основной патогенетической особенностью преэклампсии являются

повреждение и дисфункция сосудистого эндотелия, особенно выраженные в плацентарном и почечном микроциркуляторном русле.

В результате эндотелиальной патологии уменьшается синтез сосудорасширяющих, антиагрегантных и антикоагулянтных факторов (простациклин, оксид азота, антитромбин III), обеспечивающих естественную атромбогенность эндотелия, и, напротив, возрастает освобождение вазоконстрикторов и прокоагулянтов (эндотелин, тромбоксан, фактор фон Виллебранда, фибронектин, ингибитор активатора плазминогена). Эти изменения приводят к следующим нарушениям:

- Повышению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям и вазоконстрикции.
- Увеличению проницаемости стенки сосудов с пропотеванием части плазмы в интерстициальное пространство, что сопровождается развитием отёков, снижением объёма циркулирующей жидкости и сгущением крови.
- Активации тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с развитием внутрисосудистого свёртывания крови.

Сочетание вазоконстрикции, уменьшения объёма циркулирующей жидкости и тромбообразования влечёт за собой нарушение перфузии органов и тканей с развитием ишемии органов, в основном плаценты, почек, головного мозга и печени.

Триггерный механизм, инициирующий описанные процессы, чётко не установлен. Однако, в соответствии с наиболее распространённой в настоящее время гипотезой C.J.M. de Groot и R.N. Taylor, первичным считают нарушение адаптации спиральных артерий матки к развивающейся беременности, что приводит к развитию циркуляторной плацентарной недостаточности. Результатом этого является выработка ишемизированной плацентой факторов, обладающих свойствами эндотелиальных токсинов и вызывающих системное повреждение эндотелия при нефропатии беременных. В качестве других факторов, индуцирующих эндотелиальное повреждение при преэклампсии, рассматривают активацию нейтрофилов, опосредованную цитокинами, перекисное окисление липидов и оксидантный стресс.

Патоморфология

Основные изменения при нефропатии беременных происходят в сосудистом русле плаценты и почек. Их отмечают постоянно, независимо от вовлечения в процесс других органов и систем.

Патоморфология маточно-плацентарного русла

При нормальной беременности формирование сосудистой системы плаценты происходит при взаимодействии трофобласта (наружный слой клеток зародыша) со спиральными артериями матки. Трофобласт обладает способностью к инвазивному росту вглубь матки и образованию ворсин. Постепенно ворсины разрастаются, формируя собственную сосудистую систему, связанную через пуповину с кровеносной системой плода. Одновременно при инвазии трофобласта в спиральные артерии матки развиваются структурные изменения этих сосудов, выражающиеся в утрате ими эндотелиального и мышечного слоёв, внутренней эластичной мембраны, в результате чего они практически трансформируются из артерий мышечного типа в зияющие синусоиды. В процессе такой трансформации спиральные

артерии укорачиваются, расширяются и распрямляются, утрачивая способность реагировать на прессорные воздействия. Эти изменения, которым подвергается каждая спиральная артерия, представляют собой адаптивный механизм, обеспечивающий приток материнской крови в межворсинчатое пространство в соответствии с потребностями плода. Трансформация спиральных артерий матки и образование сосудистой системы плаценты и плода завершаются к 18–22 нед беременности. Именно с этого срока возможно развитие преэклампсии (эклампсии).

При нефропатии беременных адаптивным изменениям подвергаются от половины до двух третей спиральных артерий, причём в них структурная перестройка не завершается, поскольку в сосудах частично или полностью сохраняется мышечный слой. Такая качественная и количественная неполноценность физиологической перестройки приводит к уменьшению плацентарного кровотока, которое нарастает по мере развития беременности. Кроме того, оставшийся в сосудах мышечный слой сохраняет их чувствительность к вазомоторным стимулам и, следовательно, способность к вазоконстрикции.

Другим типичным, хотя и неспецифическим признаком сосудистой патологии плацентарного русла при нефропатии беременных служит «острый атероз». Этим термином называют некротизирующую артериопатию, характеризующуюся фибриноидным некрозом стенки сосудов, накоплением пенистых клеток (макрофаги, содержащие липиды) в повреждённой сосудистой стенке, пролиферацией фибробластов и периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными клетками.

Эти изменения способствуют усилению ишемии плаценты, приводя в наиболее тяжёлых случаях к её инфарктам и поражению плода: вероятность задержки внутриутробного развития и гибели плода при преэклампсии увеличивается в 2–10 раз.

Патоморфология почек

Типичным морфологическим признаком нефропатии беременных является гломерулярно-капиллярный эндотелиоз — изменения клубочков, обусловленные патологией эндотелия. Клубочки увеличены в размерах, просвет капиллярных петель резко сужен из-за набухания эндотелиальных клеток. В большинстве случаев также отмечают увеличение мезангиального матрикса, интерпозицию отростков мезангиоцитов между базальной мембраной и эндотелием с накоплением в этой зоне матрикса, что может быть принято за утолщение базальной мембраны. Иногда в клубочках обнаруживают отложения фибрина и IgM. Выраженность морфологических изменений коррелирует с тяжестью клинических проявлений нефропатии беременных. Гломерулярно-капиллярный эндотелиоз полностью обратим и исчезает в течение нескольких недель после родов.

Редким морфологическим признаком преэклампсии (характерным для случаев с ранним началом и тяжёлым течением) считают фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, выявляемый при биопсии почки в послеродовом периоде. Его развитие связывают с гломерулярным эндотелиозом и внутриклубочковым свёртыванием крови, приводящими к ишемии почек. Другой редкий морфологический признак тяжёлой нефропатии беременных — фибриноидный некроз и склероз междолевых артерий, который развивается в результате прямого повреждающего действия острой

и высокой АГ. У женщин с фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом и склерозом внутрипочечных сосудов впоследствии сохраняется АГ, иногда со злокачественным течением.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Нефропатия всегда развивается во второй половине беременности. Клиническая картина нефропатии беременных представлена ниже.

- Основным клиническим признаком её является протеинурия, превышающая 0,3 г/сут, выраженность которой служит показателем тяжести болезни. Отличительной особенностью протеинурии при преэклампсии считают темп её нарастания: иногда от момента появления белка в моче до развития массивной протеинурии (5–10 или даже 15–30 г/л) проходит всего несколько часов. В связи с этим при своевременном родоразрешении НС может не сформироваться. При относительно длительном существовании (1 нед и более) протеинурии, превышающей 3 г/сут, возможно развитие НС, показателем которого у беременных служит концентрация альбумина крови менее 25 г/л. Как правило, протеинурия сочетается с тяжёлой АГ. Однако в ряде случаев АД повышается незначительно, что не исключает развития преэклампсии/эклампсии, которая манифестирует изолированной протеинурией.
- Артериальная гипертензия — другой важный симптом нефропатии беременных. Критерием АГ беременных служит повторное повышение АД до 140/90 мм рт.ст.
  - Стойкое повышение диастолического АД до 90 мм рт.ст. и более, зарегистрированное после 20 нед беременности, свидетельствует о развитии индуцированной беременностью АГ и имеет неблагоприятное прогностическое значение, поскольку было установлено, что превышение этого уровня диастолического АД у беременной сопровождается повышением перинатальной смертности. Диастолическое АД, равное 110 мм рт.ст. и более, считают признаком преэклампсии.
  - При нефропатии беременных величина систолического АД не имеет диагностического или прогностического значения.
  - Артериальная гипертензия может иметь прогрессирующее или кризовое течение. Характерно ночное повышение АД. При АД, превышающем 180/110 мм рт.ст., могут развиться гипертоническая энцефалопатия, геморрагический инсульт, острая левожелудочковая недостаточность с отёком лёгких, отслойка сетчатки.
- У большинства женщин с нефропатией беременных отмечают отёки, которые сопровождаются быстрым увеличением массы тела, однако даже при тяжёлом течении преэклампсии/эклампсии отёки могут отсутствовать. В настоящее время отёки исключены из диагностических критериев нефропатии из-за их неспецифичности.
- Важным признаком нефропатии беременных служит гиперурикемия (более 357 мкмоль/л), которая, как правило, предшествует появлению протеинурии. Величина гиперурикемии позволяет дифференцировать преэклампсию, при которой содержание мочевой кислоты в крови может достигать 595 мкмоль/л, от транзиторной АГ, для которой харак-

терны более низкие концентрации мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия, по-видимому, обусловлена нарушением почечной перфузии.

- У беременных с нефропатией отмечают снижение почечного кровотока и СКФ. Несмотря на снижение клиренса креатинина, уровень креатинина в крови, как правило, остаётся нормальным.
- К осложнениям нефропатии беременных относят острый канальцевый некроз и, в редких случаях, острый кортикальный некроз, проявляющиеся клинической картиной ОПН.

Поражение центральной нервной системы (эклампсия)

Поражение ЦНС (эклампсия) в большинстве случаев развивается в результате прогрессирования нефропатии беременных, однако в 15–20% случаев эклампсия может возникнуть без предшествующих протеинурии и АГ. Эклампсию считают признаком ишемического поражения ЦНС, по-видимому, обусловленного спазмом сосудов головного мозга и тромботической микроангиопатией вследствие внутрисосудистой гиперкоагуляции. Эклампсия развивается во второй половине беременности, обычно перед родами или в течение недели после них (у некоторых пациенток непосредственно в родах), проявляется судорогами, напоминающими эпилептический припадок, и, как правило, сопровождается АГ, хотя не обязательно тяжёлой. Развитию судорожного синдрома может предшествовать короткий период продромы в виде головных болей, нарушения зрения, болей в эпигастрии, тошноты или рвоты. Возможны повышение активности печёночных ферментов в крови, гиперурикемия, тромбоцитопения и нарушения свёртывания крови. С учётом возможности развития эклампсии при отсутствии протеинурии и АГ рекомендовано у женщин во второй половине беременности рассматривать описанные продромальные симптомы как ранние проявления преэклампсии, пока не установлена их другая причина.

Поражение печени

Поражение печени развивается при наиболее тяжёлом прогрессирующем течении нефропатии беременных и обусловлено тромботической микроангиопатией внутрипечёночных сосудов, ведущей к ишемическому повреждению органа.

Морфологически при этом типе поражения отмечают внутрипечёночные геморрагии, перипортальное отложение фибрина, очаги некрозов печёночной ткани.

Сочетание поражения печени с микроангиопатической гемолитической анемией у пациенток с преэклампсией (эклампсией) носит название HELLP-синдрома (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet — гемолиз, повышение активности печёночных ферментов, тромбоцитопения), развивающегося у 0,2–0,9% беременных. Этот синдром возникает в 2 раза чаще при повторных беременностях, особенно при неблагоприятном исходе первой, и сопровождается высокой перинатальной (30–60%) и материнской (24–30%) смертностью, а почти у 50% новорождённых отмечают признаки задержки внутриутробного развития. В 70% случаев HELLP-синдром развивается непосредственно перед родами, хотя возможно его возникновение и через 24–48 ч после них. Клиническая картина HELLP-синдрома включает симптомы поражения печени (повышение активности трансаминаз и γ-глутамилтрансферазы в крови), гемолитическую анемию (о наличии гемолиза судят по увеличению процента фрагментированных

эритроцитов в мазке периферической крови и по активности лактатдегидрогеназы свыше 600 МЕ/л), тромбоцитопению (менее 100 000 в 1 мкл) с последующим присоединением ОПН или, реже, полиорганной недостаточности. У 25% пациенток эта патология осложняется развитием синдрома ДВС. В редких случаях при HELLP-синдроме развиваются угрожающие жизни женщины осложнения: субкапсулярные гематомы, кровоизлияния в паренхиму и разрывы печени. Единственным средством эффективного лечения HELLP-синдрома является срочное родоразрешение.

Патология свёртывающей системы крови

У пациенток с нефропатией беременных отмечают активацию внутрисосудистого свёртывания крови, обусловленную поражением эндотелия сосудов. В результате возникает активация тромбоцитов, о чём свидетельствуют уменьшение их количества (из-за их «потребления» в очагах эндотелиального повреждения), повышение в крови концентрации веществ, содержащихся в тромбоцитах (β-тромбоглобулина, тромбоксана A_2, серотонина), снижение агрегационных свойств этих клеток в пробах *in vitro*. Наряду с активацией тромбоцитов происходит активация плазменного звена свёртывания и фибринолиза, лабораторными признаками которых служит повышенная концентрация продуктов деградации фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономеров. В наиболее тяжёлых случаях прогрессирование нефропатии беременных осложняется развитием острого синдрома ДВС, проявляющегося генерализованной кровоточивостью и симптомами полиорганной недостаточности. При остром синдроме ДВС у пациенток отмечают тяжёлую тромбоцитопению (менее 50 000 в 1 мкл) и выраженную гипофибриногенемию, высокий процент фрагментированных эритроцитов.

Течение нефропатии беременных

Нефропатия беременных всегда развивается во второй половине беременности. В большинстве случаев она возникает после 34 нед гестации. Раннее развитие (до 34 нед) и тяжёлое течение нефропатии беременных свойственную пациенткам с антифосфолипидным синдромом. Преэклампсия характеризуется прогрессирующим течением, которое выражается в неуклонном нарастании протеинурии и АГ или появлении новых клинических признаков, в результате чего возможно развитие таких критических состояний, как эклампсия, острый синдром ДВС, печёночная или почечная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гибель плода. Период времени от первых клинических проявлений нефропатии до развития этих состояний варьирует от 2 сут до 3 нед, не превышая у большинства пациенток 12 сут. Длительность докритической стадии нефропатии беременных составляет обычно 4–5 нед, однако возможно фульминантное течение преэклампсии, при котором проходит всего несколько часов от появления первых симптомов до смерти пациентки.

Лечение

Консервативное лечение нефропатии беременных неэффективно. Попытка сохранить беременность, снизив АД, может оказаться опасной для матери и плода, поскольку коррекция АГ не влияет на прогрессирование гестоза и не исключает развития эклампсии и тяжёлой плацентарной недостаточности. В связи с этим установленный диагноз нефропатии бере-

менных служит показанием к родоразрешению, которое считают единственным эффективным методом лечения. После родов происходит быстрое обратное развитие всех клинических проявлений.

Пациентка с нефропатией беременных должна быть немедленно госпитализирована в отделение интенсивного наблюдения. Показаны постельный режим (который способствует улучшению маточно-плацентарного кровотока), мониторирование состояния матери и плода, профилактика эклампсии, седативная и антигипертензивная терапия, коррекция гиповолемии, гемодинамических и коагуляционных нарушений. Динамическая оценка тяжести состояния женщины и плода необходима для принятия своевременного решения о родоразрешении. С этой целью осуществляют тщательный контроль АД, ежедневное (иногда почасовое) определение протеинурии и диуреза. Ежедневно проводят биохимическое исследование крови, включая определение концентрации общего белка, креатинина, мочевой кислоты, активности печёночных трансаминаз, контролируют содержание гемоглобина, гематокрит, число тромбоцитов в крови, параметры коагулограммы. Исследование плода включает ультразвуковые и биофизические методы.

- Препаратом выбора для профилактики эклампсии считают сульфат магния, который снижает возбудимость ЦНС в большей степени, чем нейролептические ЛС и транквилизаторы, и превосходит их по безопасности для матери и плода. Хотя сульфат магния в настоящее время не считают антигипертензивным ЛС, у большинства пациенток его применение приводит к снижению АД. Сульфат магния рекомендуют вводить сразу после родоразрешения, поскольку судороги, как правило, развиваются в раннем послеродовом периоде. Применение ЛС перед родами нежелательно, поскольку он может ухудшить родовую деятельность или привести к осложнениям анестезии во время выполнения операции кесарева сечения.
- Цель инфузионной терапии — коррекция реологического состояния крови и гиповолемии для обеспечения адекватной перфузии органов, в первую очередь маточно-плацентарного комплекса и почек. Во избежание гипергидратации и отёка лёгких необходим тщательный контроль диуреза, АД, гематокрита. Применяют как растворы низкомолекулярных веществ (глюкоза, декстран), так и препараты крови (альбумин, свежезамороженная плазма).
- При развитии синдрома ДВС назначают свежезамороженную плазму, которая служит естественным источником антитромбина III, обладающего свойством блокировать внутрисосудистое свёртывание крови. Доза свежезамороженной плазмы составляет 6–12 мл/кг массы тела в сутки. При развитии HELLP-синдрома инфузии свежезамороженной плазмы целесообразно совмещать с проведением плазмафереза. Применение свежезамороженной плазмы при выраженных гиперкоагуляционных нарушениях сочетают с назначением гепарина* в дозе 10 000–20 000 ЕД/сут. При развившейся кровоточивости доза гепарина* не должна превышать 5000 ЕД/сут, причём ЛС следует вводить непосредственно в свежезамороженную плазму для более быстрой активации антитромбина III, кофактором которого является гепарин*.

- Коррекция АГ необходима при нефропатии беременных для предотвращения острых осложнений — кровоизлияния в мозг, отёка лёгких, отслойки сетчатки. Антигипертензивное лечение следует назначать при АД выше 160/100 мм рт.ст., тем не менее быстрое снижение АД может привести к резкому ухудшению перфузии плаценты, головного мозга и почек, что приведёт к ухудшению состояния матери и плода вплоть до развития эклампсии и внутриутробной гибели плода. По этой причине антигипертензивную терапию у беременных с преэклампсией следует проводить с осторожностью, а целевым уровнем АД при нефропатии беременных следует считать 130–140/85–90 мм рт.ст.
  - Если родоразрешение запланировано в течение ближайших суток, антигипертензивные ЛС необходимо назначать парентерально. В этом случае показано назначение β-адреноблокатора лабеталола (внутривенно) или гидралазина (внутривенно или внумышечно). Возможно также сублингвальное применение блокаторов медленных кальциевых каналов. Если контроля АД с помощью этих ЛС добиться не удалось, оправдано внутривенное введение нитропруссида натрия, несмотря на его токсичность для плода.
  - В случаях, когда родоразрешение можно отсрочить, ЛС назначают внутрь.
    - Безопасным и эффективным антигипертензивным ЛС при беременности служит α-метилдопа, которую следует назначать в дозах, превышающих общепринятые в 2–3 раза из-за особенностей печёночного метаболизма ЛС у беременных. Показано также назначение β-адреноблокаторов: атенолола в дозе 50–100 мг/сут в 2 приёма, метопролола в дозе 100–200 мг/сут в 2 приёма, бетаксолола по 5–20 мг/сут в 1 приём. Кроме этих препаратов, возможно применение блокаторов медленных кальциевых каналов, обычно нифедипинового ряда.
    - Не показано назначение беременным тиазидовых и других диуретиков в качестве антигипертензивных ЛС, поскольку при их применении возможно уменьшение объёма циркулирующей крови, что может способствовать развитию перфузионных нарушений в органах. Назначение диуретиков может быть показано лишь при наличии резистентной к другим препаратам АГ и опасности гипертензивных осложнений.
    - Беременность — абсолютное противопоказание к назначению ингибиторов АПФ, которые могут вызвать внутриутробную гибель плода, ОПН и незаращение артериального протока у новорождённого.

Профилактика

Вопрос профилактики нефропатии беременных до настоящего времени окончательно не решен. Женщинам, имеющим факторы риска нефропатии с учётом патогенетического значения эндотелиально-тромбоцитарных нарушений, рекомендуют назначать малые дозы ацетилсалициловой кислоты (60–125 мг/сут), тормозящий синтез тромбоксана в тромбоцитах и не влияющей на продукцию простациклина эндотелием сосудов. Однако в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, включающих беремен-

ных высокого риска, эффективность этого ЛС в предотвращении нефропатии беременных не была доказана. Исключение составили женщины с антифосфолипидным синдромом, у которых назначение ацетилсалициловой кислоты предотвращало раннее развитие нефропатии беременных. Было также показано, что у пациенток с антифосфолипидным синдромом риск развития преэклампсии снижается при применении антикоагулянтных ЛС (гепарин♥).

Прогноз

ИСХОД ДЛЯ МАТЕРИ

До настоящего времени нефропатия остаётся одной из главных причин материнской смертности в развитых странах. Её доля в структуре материнской смертности составляет 20–33%. Ежегодно от этого тяжёлого осложнения беременности в мире умирают 50 000 женщин. Основными причинами смерти при преэклампсии (эклампсии) служат поражение ЦНС (геморрагический и ишемический инсульт, отёк головного мозга), отёк лёгких, некроз печени, острый синдром ДВС. У женщин, перенесших нефропатию беременных, частота развития АГ в последующем не превышает таковой в общей популяции. Однако при раннем начале нефропатии (до 34 нед беременности) или её рецидиве во время следующей беременности риск развития АГ в будущем возрастает.

ИСХОД ДЛЯ ПЛОДА

Преэклампсия ассоциирована с высокой перинатальной смертностью, составляющей 33,7 случая на 1000 новорождённых (у женщин с нормальным АД этот показатель равен 19,2 случая на 1000 новорождённых). Кроме того, при преэклампсии отмечают высокую частоту преждевременных родов и перинатальной заболеваемости, вызванной внутриутробными задержкой развития плода и асфиксией.

Глава 25
Урологические проблемы в практике нефролога

25.1. УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТУРИИ

Гематурия — примесь крови в моче — симптом, относящийся к качественным патологическим изменениям состава мочи, один из часто встречающихся признаков заболеваний почек, мочевых путей и половых органов. Если примесь крови в моче видна невооружённым глазом, говорят о макрогематурии, если эритроциты обнаруживаются только при микроскопии осадка мочи — о микрогематурии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Принято различать инициальную, тотальную и терминальную макрогематурию. Причина инициальной гематурии — опухоль, неполный разрыв, камень, а также некоторые формы воспаления уретры. При терминальной гематурии кровью окрашены последние порции мочи, завершающие мочеиспускание. Иногда капли крови из уретры могут выделяться в конце мочеиспускания. Источником кровотечения в этих случаях принято считать область треугольника, шейку мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры — зоны, наиболее активно подвергающиеся сокращению в конце мочеиспускания. Причины кровотечения — папиллярные опухоли, конкременты, располагающиеся или смещающиеся в шейку пузыря при мочеиспускании, варикознорасширенные вены шейки мочевого пузыря, аденома и рак простаты, воспалительные заболевания мочевого пузыря у женщин, предстательной железы у мужчин, а также проявления застойного простатита и колликулита. При тотальной макрогематурии, когда на протяжении мочеиспускания вся моча равномерно окрашена кровью, источник кровотечения может быть и в мочевом пузыре, и в вышележащих отделах мочевых путей, и в почках.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Внезапное появление необычной, напоминающей кровь окраски мочи, порой среди полного здоровья, при отсутствии каких-либо других болезненных проявлений, безусловно, пугает больного, побуждая его обратиться за экстренной помощью. Однако далеко не всегда визуально интенсивная окраска мочи кровью свидетельствует о массивном кровотечении. Артериальные кровотечения из почки и мочевых путей без предварительной травмы или перенесённой операции являются исключением. Большинство

кровотечений, проявляющихся гематурией, как правило, венозные. Чаще всего они возникают из форникальных сплетений, окружающих своды чашечек почки или варикознорасширенных подслизистых вен ЧЛС, мочеточников, мочевого пузыря или уретры.

Об интенсивном кровотечении свидетельствует наличие сгустков в окрашенной кровью моче, в особо тяжёлых случаях их образование на глазах у пациента и врача сразу после мочеиспускания — признак массивного кровотечения, угрожающего жизни больного. При гематурии, обусловленной урологическим заболеванием, имеет место протеинурия, которая, как правило, носит ложный характер и связана прежде всего с нахождением в моче гемоглобина, а также белков плазмы крови. Уровень ложной протеинурии 0,015 г и более на фоне макрогематурии характеризует тяжёлые, угрожающие жизни кровотечения и требует экстренных диагностических и лечебных мероприятий.

В случаях массивных кровотечений из почки и верхних мочевых путей при травме и новообразованиях, а также при опухоли мочевого пузыря и предстательной железы мочевой пузырь может переполняться мочой с большой примесью крови и сгустками, которые обтурируют область шейки пузыря и внутреннее отверстие уретры, а мышечные элементы стенки запредельно перерастягиваются, делая сокращение детрузора и открытие шейки невозможным. Возникает острая задержка мочи вследствие тампонады мочевого пузыря. Такие пациенты нуждаются в экстренном урологическом вмешательстве.

ПРИЧИНЫ ГЕМАТУРИИ

Патологические процессы, сопровождающиеся макрогематурией, — нарушения свёртывающей системы крови (коагулопатии, ДВС-синдром, передозировка антикоагулянтов непрямого действия, дефицит факторов коагуляции, тромбоцитов, гемоглобинопатии), а также доброкачественная семейная гематурия, врождённая геморрагическая телеангиэктазия. Кровотечения при этом бывают двусторонними. При цистоскопии заметно, что порции мочи, окрашенной кровью, поступают из обоих мочеточниковых устьев.

Определённое место среди причин гематурии занимают патологические процессы в магистральных сосудах, нарушающие отток мочи из одной или обеих почек, например, развитие так называемой венной почечной гипертензии, стеноз магистральной почечной вены, нефроптоз. Причиной гематурии могут быть врождённые заболевания более мелких внутрипочечных сосудов, а также аномалии мочевых путей, сопровождающиеся аномалиями кровоснабжения почки и внутрипочечного кровообращения, которые требуют уточнения.

По праву одно из ведущих мест среди причин гематурии занимают опухоли почечной паренхимы (почечно-клеточный рак). Гематурия относится к ренальным симптомам, входящим в классическую триаду симптомов (боль, гематурия, пальпируемое образование). Её частота, по разным данным, колеблется, порой в значительных пределах, но в среднем составляет около 47%; в 25% случаев внезапно возникающая тотальная безболевая макрогематурия является первым клиническим проявлением новообразования.

Характерно, что частота макрогематурии при почечно-клеточном раке не зависит от размеров и локализации опухолевого узла в почке; не выявлено непосредственной и достоверной зависимости частоты появления этого симптома от вовлечения в опухолевый процесс почечной и нижней полой вен. Тем не менее, считают, что в основе появления макрогематурии лежат не столько некротические процессы в опухолевом узле с аррозией сосудов, сколько перестройка кровообращения в поражённом новообразованием органе и временное острое переполнение кровью патологически изменённых вен опухоли и прилежащих участков паренхимы, особенно вблизи форникальных зон ЧЛС.

Периодически возникающая макрогематурия с червеобразными сгустками — первый, ведущий, а нередко и единственный симптомом папиллярных опухолей лоханки и мочеточника у 75–95% больных. Для новообразований (опухоль паренхимы, папиллярная опухоль лоханки) характерно возникновение тотальной безболевой макрогематурии, затем на фоне нарастающего кровотечения появление сгустков в моче, а при окклюзии мочеточника сгустками — присоединение боли по типу почечной колики, которая может прекращаться по мере отхождения кровяных сгустков с мочой. Совершенно другое сочетание этих двух симптомов наблюдают у больных с нефролитиазом. Макрогематурия возникает на высоте боли, характеризующей почечную колику, или на фоне её купирования, она менее интенсивна (моча имеет цвет мясных помоев или бурый) и не сопровождается отхождением сгустков.

При нефролитиазе частота макрогематурии составляет в среднем 14,2%, микрогематурию наблюдают в 75–90% случаев. В её основе лежит не столько механическая травма стенки чашечки, лоханки и мочеточника острыми краями подвижного конкремента, сколько развивающиеся в ответ на уродинамические расстройства вторичные изменения в стенке мочевых путей, нередко с явлениями локального варикозного расширения подслизистых вен лоханки и мочеточника. У больных с уратным нефролитиазом макрогематурия наблюдается гораздо чаще — в 64,2% случаев (микрогематурия бывает у 93,4% больных). Интересен тот факт, что гематурия может быть тотальной и безболевой ещё до появления отчётливых клинических, ультразвуковых и рентгеновских признаков рентгенонегативного конкремента в почке.

Причиной гематурии при воспалительных заболеваниях почек могут быть пиелонефрит и туберкулёз. Хотя микро- и макрогематурия для острого и хронического пиелонефрита не характерны, кровотечения могут возникать как результат некроза почечных сосочков (медуллярный или папиллярный некроз), который может осложнять течение острого гнойного пиелонефрита, особенно у больных с СД. При туберкулёзе почки частота гематурии составляет от 9 до 10% (по некоторым данным, от 6,5 до 9,5%). Макрогематурия, как правило, осложняет течение туберкулёзного папиллита и кавернозного туберкулёза со вскрытием каверны в просвет ЧЛС. Микрогематурия при туберкулёзе может быть следствием специфических воспалительных изменений уротелия мочевых путей. Гидронефроз и другие проявления ретенционных изменений верхних мочевых путей проявляются гематурией в 8–20% случаев.

Среди других процессов в почечной паренхиме, которые могут быть причиной гематурии, определённое место занимают кисты. Периферии-

чески расположенные солитарные кисты, не нарушающие существенно кровообращение в почке, как правило, гематурией не проявляются. По мере роста кист могут возникать условия для венной гипертензии, которая может проявляться как микро-, так и макрогематурией. Наиболее яркий пример подобных патологических изменений — поликистоз почек.

Макрогематурия — одно из проявлений закрытых повреждений почки и верхних мочевых путей. При субкапсулярных разрывах и повреждениях паренхимы с разрывом почечной капсулы и образованием параренальной гематомы при сохранении целостности ЧЛС, как правило, имеет место микрогематурия как результат травмы. В тех случаях, когда разрыв распространяется на чашечки и лоханку, а также если повреждаются своды чашечек изнутри, как это бывает при грубых манипуляциях мочеточниковым катетером, наблюдается макрогематурия, нередко со сгустками. Подобные явления можно наблюдать и при спонтанных разрывах почки, которые описаны при опухоли. Кровотечение может носить угрожающий характер, иметь признаки не только венозного, но и артериального и требовать экстренного оперативного вмешательства. Макрогематурия разной интенсивности может быть результатом травмы в ходе операции, а также следствием венозного инфаркта почки. Последний может развиваться как осложнение в раннем послеоперационном периоде и проявляться внезапно возникающей массивной тотальной макрогематурией, чаще на 5–9-е сутки после вмешательства.

Причины гематурии, связанные с заболеваниями мочевого пузыря, — острые и хронические воспалительные процессы, для уточнения генеза которых (хронический цистит, простая язва, туберкулёз и др.) нередко бывает необходима полифокальная эндовезикальная биопсия слизистой с последующим гистологическим исследованием. В большинстве случаев гематурию при поражении мочевого пузыря вызывает опухоль — чаще всего переходно-клеточная папиллома и рак, при которых тотальная безболевая макрогематурия с бесформенными кровяными сгустками в 75–95% становится первым, а порой и единственным симптомом заболевания. У больных с гиперплазией простаты микрогематурия имеет место в 62,6%, макрогематурия — в 13,7% наблюдений. При раке предстательной железы частота макрогематурии составляет в среднем около 10%.

ДИАГНОСТИКА

При микрогематурии световая микроскопия осадка мочи позволяет обнаружить как свежие, так и выщелоченные эритроциты, являющиеся косвенным признаком незначительного кровотечения из почки и верхних мочевых путей. Определённую помощь в этом может оказывать метод фазово-контрастной микроскопии, предложенный в клинике терапии и профзаболеваний Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Функциональная проба с физической нагрузкой при сочетании микрогематурии с протеинурией также помогает в диагностическом поиске. Нарастание количества белка и неизменённых эритроцитов на фоне физической нагрузки в большей мере характерно для урологических причин микрогематурии (мелкий конкремент, «форникальное» кровотечение). На-

растание количества белка с резким увеличением количества изменённых эритроцитов — косвенный признак нарушенного оттока венозной крови из почки, в то время как резкое увеличение протеинурии при незначительном увеличении титра форменных элементов в осадке более характерно для нефрологических больных.

Подробное рассмотрение причин гематурии обусловлено диагностическими и тактическими ошибками, которые могут наблюдаться в амбулаторной и клинической практике нефролога. Наиболее трагичны ситуации, связанные с поздней диагностикой онкологических заболеваний — опухолей почечной паренхимы, ЧЛС и мочеточника, мочевого пузыря и пр. Особую актуальность имеет рациональная диагностическая и лечебная тактика при внезапно возникшей тотальной безболевой макрогематурии. Её следует рассматривать как неотложное состояние, требующее экстренных диагностических и лечебных мероприятий, которые должен осуществлять уролог.

При наличии клинических данных за острый воспалительный процесс (острый цистит у женщин, острый уретрит и простатит у мужчин) причина гематурии может быть понятна уже на основе клинических данных. В остальных случаях в экстренном порядке нужно провести 2-стаканную пробу, которая поможет подтвердить наличие макрогематурии на момент осмотра, ориентировочно (на глаз) оценить её интенсивность, наличие и форму кровяных сгустков. Червеобразные сгустки свидетельствуют о кровотечении из почки и верхних мочевых путей; бесформенные, скорее всего, образуются в мочевом пузыре. Визуальная оценка полученных 2 порций мочи позволяет уточнить характер гематурии (инициальная, тотальная или терминальная). Последующее экстренное лабораторное исследование позволит дифференцировать гематурию от гемоглобинурии и ориентировочно по уровню ложного белка и количеству форменных элементов оценить интенсивность кровотечения. Инициальная макрогематурия требует экстренной уретроскопии и уретрографии, а остальные виды — ультразвукового исследования и уретроцистоскопии с целью уточнения источника кровотечения. При уретроцистоскопии им могут быть поражённый патологическим процессом мочеиспускательный канал и мочевой пузырь, устье правого или левого мочеточника или оба мочеточниковых устья.

Двустороннее выделение мочи, окрашенной кровью, более характерно для нарушений свёртывающей системы крови и диффузных воспалительных заболеваний почек. Урологические заболевания, как правило, проявляются односторонними кровотечениями. Для достоверного установления источника кровотечения необходимо выявить устойчиво повторяющееся ритмичное поступление порций мочи, заметно окрашенных кровью из соответствующего мочеточникового устья, или имеющий характерную визуальную картину патологический процесс на слизистой оболочке мочевого пузыря (опухоль, воспаление, язва, конкремент, варикознорасширенные вены и пр.). Необходимо подчеркнуть, что для большей достоверности и предотвращения субъективности в оценке цистоскопической картины в таком экстренном исследовании должны участвовать не менее двух врачей, а при наличии соответствующих технических средств желательно выполнение видеозаписи.

Современные возможности исследований (при необходимости на фоне медикаментозной полиурии) с применением не только абдоминального, но и ректального и вагинального датчиков делают ультразвуковое исследование особенно показанным, необходимым и информативным, тем не менее выявленный в ходе такого исследования патологический процесс в почке и мочевом пузыре ни в коей мере не должен быть причиной отказа от экстренного цистоскопического исследования при остро возникшей тотальной макрогематурии, поскольку пациент может страдать не одной, а двумя и более болезнями. Так, при опухоли почки возможна опухоль мочевого пузыря, а при гиперплазии простаты кроме опухоли мочевого пузыря могут иметь место и патологические процессы в почке и верхних мочевых путях и т.п.

Внезапно появившись, гематурия может быть малопродолжительной и прекратиться самостоятельно. Отсутствие каких-либо заметных клинических проявлений (боль, дизурия) может успокоить больного и врача, убедить их в отсутствии необходимости в детальном обследовании. Следующий эпизод гематурии, появление других симптомов заболевания по мере его прогрессирования могут свидетельствовать о запоздалом диагнозе; в этом случае прогноз гораздо хуже.

Тактика углублённого обследования для уточнения причины гематурии зависит от комплексной оценки клинических симптомов, данных физического, лабораторного, ультразвукового, эндоскопического и других исследований. Принципами такого обследования должны быть выбор оптимальных методов для получения максимума информации, необходимой для установления правильного диагноза и определения рациональной терапии, недопущение необоснованного лечения при неполноценной или ошибочной диагностике, а также использование всего необходимого арсенала диагностических средств, особенно для выявления или исключения хирургических заболеваний.

Дифференциальная диагностика

От гематурии следует отличать гемоглобинурию, при которой в моче присутствуют не эритроциты, а свободный гемоглобин и фрагменты его молекул, а также уретроррагию — выделение крови из наружного отверстия мочеиспускательного канала вне акта мочеиспускания. Необходимо помнить, что окраску, сходную с кровью, моча может приобретать на фоне употребления в пищу некоторых продуктов (свёкла), а также приёма ЛС (экстракт марены красильной). Употребление фенолфталеина (пурген®) при щелочной реакции мочи может обусловливать её розовую и даже малиновую окраску. Именно поэтому о гематурии как о симптоме, характеризующем кровотечение из почки (почек) и мочевых путей, свидетельствует исключительно обнаружение эритроцитов в осадке мочи путём микроскопии.

Примесь крови может появляться в моче при её попадании из женских половых органов, из препуциального мешка — у мужчин, а также вноситься преднамеренно (артифициальная гематурия).

25.2. АНОМАЛИИ ПОЧЕК И ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Аномалия — врождённое отклонение структуры и/или функции органа от признаков, присущих данному биологическому виду.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аномалии мочевой системы относят к наиболее распространённым. Они составляют около 40% врождённых пороков развития человека. По сводным данным литературы, 14% детей рождаются с пороками мочеполовой системы. Часть аномалий влечёт за собой развитие самостоятельных заболеваний, часть лишь предрасполагает к этому. Среди многочисленных аномалий почек и верхних мочевых путей в практике нефролога наиболее часто встречаются аномалии почечных сосудов, гипоплазия, дистопия, дисплазии и кистозные изменения почек, подковообразная почка.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают аномалии почечных сосудов, количества, положения, взаимоотношения почек и их структуры.

АНОМАЛИИ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ

Врождённые изменения почечных сосудов могут сопровождаться разными аномалиями почек (диспластическая, удвоенная, дистопированная, подковообразная почка, поликистоз и т.д.), но могут быть и изолированными. Причина возникновения различных видов сосудистых изменений — сохранение эмбриональной васкуляризации почки.

Аномалии почечных артерий

Из данной группы аномалий чаще всего наблюдают *добавочную почечную артерию*: их количество может достигать пяти (в норме почечная артерия одна). Добавочная почечная артерия, как правило, имеет меньший калибр по сравнению с основной и может направляться к верхнему или нижнему сегменту почки как от брюшной аорты, так и от основного ствола почечной, чревной, диафрагмальной и/или общей подвздошной артерии. Другая аномалия — *двойная почечная артерия*: почки кровоснабжают два равноценных по калибру артериальных ствола. Множественные артерии почек характерны прежде всего для подковообразной почки и различных видов почечной дистопии, но нередко встречаются и в нормально развитой почке. Сами по себе множественные почечные артерии не обусловливают развитие нефрогенной АГ, но способствуют её возникновению под влиянием дополнительных факторов (воспаление, нефроптоз и пр.)

Фибромускулярный стеноз почечной артерии — результат неправильного развития фиброзной и мышечной ткани в стенке почечной артерии. Он может быть одно- и двусторонним и, как правило, локализуется в средней трети артерии. Врождённые артериовенозные фистулы занимают промежуточное положение между аномалиями артериальных и венозных сосудов. Аномалии строения почечных артерий могут рано, уже в детском или в юношеском возрасте, привести к появлению прогрессирующей нефроген-

ной АГ. В это время, как правило, их и диагностируют. При отсутствии клинических проявлений у взрослых эти аномалии могут быть случайной находкой и не требуют какой-либо коррекции.

Врождённые изменения почечных вен

Аномалии вен в силу высокой способности почечного кровотока к адаптации проявляются сравнительно редко в виде микро- и макрогематурии (венная почечная гипертензия), у мальчиков препубертатного периода способствуют развитию варикоцеле.

АНОМАЛИИ ПОЧЕК

Аномалии величины

Гипоплазия почки является результатом нарушения развития метанефрогенной бластемы или недостаточности её кровоснабжения. Она может быть односторонней или, очень редко, двусторонней. Гипоплазированная почка, если она не поражена, клинически никак не проявляется, её всегда обнаруживают случайно. Значительно чаще встречается маленькая пиелонефритически сморщенная почка, нередко осложнённая АГ. Дифференциальный диагноз при этом крайне важен.

Аномалии расположения и формы

В некоторых случаях в эмбриональный период первичная почка не перемещается из таза в поясничную область и/или не происходит необходимых поворотов вокруг её вертикальной оси. В результате лоханка такой почки расположена не медиально, а спереди или даже по латеральной поверхности почки. Такую почку называют дистопированной. Дистопия почки может быть одно- и двусторонней. Кровоснабжение дистопированной почки определяется видом дистопии. Сосуды поражённой почки, как правило, множественные, чаще расположены более низко: их источником могут быть брюшная аорта, её бифуркация, общие подвздошные и нижняя брыжеечная артерия. *Поясничная дистопия* — самая частая аномалия. Она характеризуется чаще более низким расположением почки в поясничной области и передним или латеральным расположением лоханки. При подвздошной дистопии почка расположена на уровне между L_{IV}–S_{IV} в подвздошной ямке, ротация лоханки кпереди более выражена. Для тазовой дистопии характерно глубокое расположение почки в малом тазе. При дистопии, как правило, перед врачом, пальпирующим опухолевидное образование забрюшинного пространства или таза, стоит проблема его дифференциальной диагностики с опухолью. В акушерской практике при тазовой дистопии почки нужно учитывать вопрос о развитии беременности и возможности нормальных родов. *Сращение почек* — аномалия, характеризующаяся слиянием двух почек в один орган. Наиболее часто встречается подковообразная почка. Сращение нижних сегментов отмечается более чем в 90% всех наблюдений. Перешеек, которым соединяются сегменты почек, состоит из недоразвитой паренхимы. Существует точка зрения о том, что он может быть третьей добавочной почкой без системы мочевых путей. Подковообразная почка образуется в результате эмбрионального сращения двух нефрогенных бластем. Аномалии положения и взаимоотношения почек, как правило, характеризуются аномальной уродинамикой, что способствует более частому развитию нефролитиаза, гидронефроза и хронического пиелонефрита.

Аномалии структуры паренхимы почки

Кистозное поражение — наиболее часто встречающаяся разновидность аномалий структуры почечной паренхимы. По частоте кистозные образования врождённого происхождения стоят на одном из первых мест среди всех пороков развития почек. Часть из них проявляется в детском возрасте, часть диагностируется случайно при обследовании взрослого человека.

Поликистоз почек — тяжёлая двусторонняя аномалия почек, характеризующаяся замещением почечной паренхимы множественными кистами различной величины. В процессе эмбриогенеза не происходит полной стыковки вставочных отделов нефрона с собирательными канальцами Беллини. При этом порой значительная часть нефронов оканчивается слепо, что и приводит к формированию постепенно растущих множественных кист. По виду почки напоминают гроздья винограда. Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивной передачей. Характерны большие бугристые безболезненные почки, выявляемые при пальпации; наблюдаются АГ, гематурия и прогрессирующая почечная недостаточность. Для большинства больных с поликистозом характерно медленное латентное течение. Резкое ухудшение может наступить при сопутствующем пиелонефрите, который может обусловливать нагноение кист и развитие терминальной ХПН.

ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления аномалий почечных сосудов — прогрессирующая АГ у лиц молодого возраста, резистентная к терапии, микро- и макрогематурия, варикоцеле, а также шумы при аускультации в проекции почечных артерий. Поводом для рентгеновского обследования могут стать латентно протекающий хронический пиелонефрит, гестационный пиелонефрит и др. Определённую скрининг-информацию перед направлением пациента к урологу могут дать ультразвуковое исследование почек и УЗДГ почечных сосудов.

Основные методы диагностики аномалий почек и верхних мочевых путей — ультразвуковые и рентгенологические. Ультразвуковое исследование, как правило, позволяет заподозрить, а рентгенологическое — подтвердить наличие аномалии. Окончательное установление диагноза входит в компетенцию уролога. Задача врача-терапевта и нефролога — своевременно направлять больного к специалисту для обследования, осуществлять диспансерное наблюдение за этими больными.

При аномалиях количества, величины, расположения и формы, сочетанных формах аномалий, аномалиях структуры почки и кистозных аномалиях почек необходимо комплексное урологическое обследование, из которого наибольшее значение имеют экскреторная урография, ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография и радиоизотопное исследование. Следует иметь в виду, что аномалии в онтогенезе могут вызывать значительную функциональную перестройку почек и мочевых путей, направленные на компенсацию недостаточной функции, однако при неосложнённом течении они могут быть бессимптомными и не требуют каких-либо инвазивных диагностических и лечебных мероприятий. Любому врачу следует сохранять онкологическую настороженность и помнить о большей, нежели в норме, подверженности аномальных почек различным заболеваниям.

25.3. ОПУХОЛИ ПОЧКИ

Различают опухоли почечной паренхимы и опухоли ЧЛС. Опухоли почечной паренхимы исходят непосредственно из ткани почки и являются солидными.

ОПУХОЛИ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

Классификация

Опухоли почечной паренхимы подразделяют на доброкачественные и злокачественные, а также эпителиальные, мезенхимальные и смешанные. К доброкачественным эпителиальным опухолям относят аденому и онкоцитому. Группу мезенхимальных новообразований составляют по большей части смешанные опухоли типа ангиомиолипомы, ангиолейомиомы, миолипомы. Реже встречаются чистые липомы, лейомиомы, фибромы и пр. Гемангиомы почки в литературе не упоминаются. Доброкачественные мезенхимальные опухоли встречаются в 100 раз чаще злокачественных (саркома). К смешанным доброкачественным опухолям почки относят опухоль детского возраста — врождённую мезобластическую нефрому. Одно из наиболее редких доброкачественных новообразований почки — секретирующая юкстагломерулярная опухоль, которая берёт начало из клеток юкстагломерулярного комплекса, сопровождается тяжёлой АГ и крайне высоким содержанием ренина в крови соответствующей почечной вены. Среди злокачественных опухолей почечной паренхимы подавляющее большинство (85–90%) составляет почечно-клеточный рак, развивающийся из канальцевого эпителия. Гипотеза Гравитца, который в 1883 г. описал так называемый гипернефроидный рак, о нарушении висцерального эмбриогенеза (по его мнению, клетки надпочечника, заброшенные в ткань почки, становятся источником опухолевого процесса) в настоящее время отвергнута, а термины «опухоль Гравитца», «гипернефрома» и «гипернефроидный рак» имеют лишь историческое значение. Саркома и другие злокачественные опухоли из соединительной ткани почки встречаются крайне редко. Частота доброкачественных новообразований почечной паренхимы составляет от 6 до 9%, в остальных случаях, как правило, встречается почечно-клеточный рак.

Распространённость почечно-клеточного рака

Почечно-клеточный рак занимает 10-е место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований человека, составляя около 3% всех опухолей. С 1992 по 1998 г. в России заболеваемость почечно-клеточным раком возросла с 6,6 до 9,0 на 100 тыс. населения. По некоторым данным, за последние 10 лет она увеличилась почти в 2 раза. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России среди мужчин частота почечно-клеточного рака составляет 2,7%, среди женщин — 2,1%. В 1998 г. в США было диагностировано 30 000 случаев почечно-клеточного рака, который стал причиной смерти 12 000 человек. Рост заболеваемости может быть не только истинным, но и обусловленным значительным улучшением возможностей раннего выявления этого заболевания, широким внедрением ультразвуковых исследований почек, КТ и МРТ.

Заболеваемость почечно-клеточным раком зависит от возраста и достигает максимума к 70 годам, мужчины страдают в 2 раза чаще женщин. При обнаружении опухоли почки у детей в первую очередь следует подозревать опухоль Вильмса (нефробластома), которая у взрослых, напротив, встречается крайне редко — в 0,5–1% случаев. Частота других опухолевых поражений почек в детском возрасте крайне низкая.

Этиология почечно-клеточного рака

Несмотря на огромное число исследований, посвящённых раку почки, его этиология до сих пор неясна. Однако выделено несколько групп факторов риска, способствующих развитию данного заболевания. На сегодняшний день доказано, что курение табака — один из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований. Риск появления почечно-клеточного рака у курильщиков — мужчин и женщин — возрастает с 30 до 60% по сравнению с некурящими. При отказе от курения вероятность развития заболевания уменьшается, в течение 25 лет после прекращения курения риск появления почечно-клеточного рака снижается на 15%. Почечно-клеточный рак — не профессиональное заболевание, хотя есть данные о повышенном риске у лиц, занятых на ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, имеющих постоянный контакт с промышленными красителями, нитрозосоединениями, нефтью и её производными, циклическими углеводородами, асбестом, промышленными ядохимикатами и солями тяжёлых металлов.

В большинстве исследований подтверждено неблагоприятное влияние нарушений жирового обмена и избыточной массы тела на вероятность развития рака почки. Ожирение увеличивает его частоту на 20%. У больных с АГ отмечено повышение риска развития почечно-клеточного рака на 20%. Сравнительные исследования показали, что снижение АД на фоне терапии не уменьшает риска развития опухолевого процесса. Следует, однако, помнить о том, что новообразование почки само по себе способствует появлению и прогрессированию АГ как одного из экстраренальных симптомов. Болезни, приводящие к нефросклерозу (АГ, СД, нефролитиаз, хронический пиелонефрит и пр.), могут быть факторами риска развития рака почки. Тесная связь СД с повышением АД и ожирением затрудняет оценку влияния каждого из этих факторов. Отмечен повышенный риск развития почечно-клеточного рака при терминальной ХПН, особенно на фоне длительного гемодиализа. Травму почки рассматривают как достоверный фактор риска развития её опухоли. Проводят исследования, направленные на выявление риска развития рака в поликистозной, подковообразной почке, а также при наследственных гломерулопатиях.

Отмечена корреляция частоты развития рака почки с избыточным употреблением мяса. Доказанным канцерогенным эффектом обладают гидролизные составляющие, в частности гетероциклические амины, образующиеся при термической обработке мяса. В генетических исследованиях продемонстрировали возможность транслокации хромосом 3 и 11 у больных раком почки.

Патоморфологические особенности почечно-клеточного рака

Различают светлоклеточный (наиболее часто), зернисто-клеточный, железистый (аденокарцинома), саркомоподобный (веретеноклеточный и по-

лиморфно-клеточный) почечно-клеточный рак. При их сочетании в одном препарате говорят о смешанно-клеточном раке.

При инвазивном росте опухоль может сдавливать органы брюшной полости (печень, желудок, селезёнку, кишечник, поджелудочную железу) и прорастать в них. Помимо прорастания прилежащих органов, гематогенного и лимфогенного метастазирования, одна из главных патоморфологических особенностей рака почки — его способность к распространению в виде своеобразного опухолевого тромба по внутрипочечным венам в основной ствол почечной вены, а затем в нижнюю полую вену вплоть до правого предсердия.

Гематогенное метастазирование происходит в лёгкие, печень, кости черепа, позвоночника, таза, диафизы трубчатых костей, в противоположную почку, надпочечники и головной мозг. • При гематогенном метастазировании у 4% больных проявления опухоли обусловлены первичным метастазом. Лимфогенное метастазирование наблюдается по ходу сосудов почечной ножки в парааортальные, аортокавальные и паракавальные лимфатические узлы, в заднее средостение. В почке могут встречаться новообразования, являющиеся метастазами рака другой первичной локализации: рака надпочечника, бронхогенного рака лёгкого, желудка, молочной и щитовидной железы.

У 5% больных наблюдается двустороннее поражение почечно-клеточным раком. Двусторонний рак почек называют синхронным, если опухоли диагностируются одновременно с обеих сторон или не позднее 6 мес с момента обнаружения первичной опухоли. При асинхронном двустороннем раке опухоль противоположной почки диагностируют не ранее чем через 6 мес после обнаружения первичной опухоли.

Классификация почечно-клеточного рака

Для определения лечебной тактики, оценки результатов лечения и прогноза принята международная TNM-классификация.

T (tumor) — первичная опухоль:

- T1 — опухоль размером до 7 см, ограниченная почкой и не выходящая за пределы почечной капсулы.
- T2 — опухоль более 7 см, ограниченная почкой и не выходящая за пределы почечной капсулы.
- T3 — опухоль любых размеров, прорастающая в паранефральную клетчатку и/или распространяющаяся в почечную и нижнюю полую вену.
- T4 — опухоль прорастает околопочечную фасцию и/или распространяется на соседние органы.

N (nodulus) — регионарные лимфатические узлы:

- N0 — лимфатические узлы не поражены метастазами.
- N1 — метастазы в один лимфатический узел и более без учёта их размеров.

M (methastases) — отдалённые метастазы:

- M0 — отдалённых метастазов нет.
- M1 — обнаружены отдалённые метастазы.

В клиническом течении принято различать четыре стадии ракового процесса:

- I стадия — T1 при отсутствии поражения лимфатических узлов и отдалённых метастазов;

- II стадия — T2 при отсутствии поражения лимфатических узлов и отдалённых метастазов;
- III стадия — T3 при отсутствии поражения лимфатических узлов и отдалённых метастазов;
- IV стадия — любые значения T при поражении лимфатических узлов и/или обнаружении отдалённых метастазов.

В настоящее время обсуждается вопрос о так называемой «маленькой» (до 4 см) опухоли почки; её диагностика в I стадии заболевания предполагает больший успех органосохраняющего оперативного лечения.

Диагностика почечно-клеточного рака

Диагноз опухоли почки основан на клинических признаках, результатах лабораторных, ультразвуковых, рентгеновских, магнитно-резонансных, радиоизотопных исследований, а также данных гистологического исследования биоптатов тканей опухолевого узла, метастазов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Среди клинических симптомов принято различать классическую триаду (гематурия, боль и пальпируемая опухоль) и так называемые экстраренальные симптомы. Гематурия может быть как макро-, так и микроскопической. Макрогематурия, как правило тотальная, возникает внезапно, изначально бывает безболевой, может сопровождаться отхождением червеобразных или бесформенных кровяных сгустков, внезапно прекращается. При появлении сгустков может наблюдаться окклюзия мочеточника на стороне поражения с появлением боли, напоминающей почечную колику. Для опухоли характерна тотальная макрогематурия, затем появление сгустков в моче и только потом — приступ боли, в отличие от почечнокаменной болезни, когда изначально возникает приступ боли, на высоте или на фоне стихания которого появляется видимая примесь крови в моче; сгустки при этом бывают редко. Причина возникновения макрогематурии при почечно-клеточном раке — прорастание опухоли в ЧЛС, деструкция сосудов опухоли, острые нарушения кровообращения в опухоли, а также венозный стаз не только в опухоли, но и во всей поражённой почке.

Острая боль на стороне поражения, напоминающая почечную колику, может наблюдаться при окклюзии мочеточника сгустком крови, кровоизлиянии в ткань опухоли, а также при развитии инфаркта непоражённой части опухоли. Постоянная ноющая тупая боль может быть следствием нарушенного оттока мочи при сдавлении лоханки растущей опухолью, прорастании опухолью почечной капсулы, паранефральной клетчатки, околопочечной фасции, прилежащих органов и мышц, а также результатом натяжения почечных сосудов при вторичном нефроптозе, обусловленном опухолью.

При пальпации живота и поясничной области признаки, характерные для опухоли почки (плотное бугристое безболезненное образование), можно определить далеко не всегда. Пальпируемое образование может быть непосредственно опухолью при её локализации в нижнем сегменте почки или неизменённым нижним сегментом при расположении опухоли в верхних отделах органа. При этом утверждение о нефроптозе и отказ от дальнейшей диагностики новообразования становятся серьёзной ошибкой. При очень

больших размерах новообразования оно может спускаться в таз, занимать соответствующую половину живота. В случае прорастания опухоли в мышцы и соседние органы, инфильтрации почечной ножки пальпируемое образование теряет дыхательную подвижность и способность смещаться при бимануальной пальпации (симптом баллотирования).

Экстраренальные проявления почечно-клеточного рака чрезвычайно разнообразны. Н.А. Мухин и соавт. (1995) выделяют следующие паранеопластические реакции при опухоли почки:

- общие (анорексия, потеря массы тела, кахексия), иногда долго не связанные с интоксикацией;
- лихорадочные;
- гематологические;
- диспротеинемические;
- эндокринопатические;
- неврологические (нейромиопатия);
- кожные (дерматозы);
- суставные (остеоартропатии);
- нефротические.

В настоящее время можно говорить о патоморфозе этого заболевания (экстраренальные симптомы стали типичными проявлениями почечно-клеточного рака), который произошёл во многом вследствие улучшения диагностики. В литературе появились сообщения о развитии точных методов исследования с целью максимально раннего выявления опухоли почки, в основу которых положено иммунологическое определение активных пептидов, отвечающих за различные проявления паранеопластического синдрома. В связи с этим пристальное изучение экстраренальных проявлений почечно-клеточного рака для интерниста-нефролога приобретает особую важность.

К экстраренальным симптомам почечно-клеточного рака относят АГ, лихорадку, варикоцеле, анорексию и потерю массы тела вплоть до кахексии. Считается, что, в отличие от классических симптомов (кроме гематурии), экстраренальные признаки позволяют при активном выявлении приблизиться к ранней диагностике заболевания.

В основе АГ при опухоли могут лежать тромбоз и сдавление почечных вен опухолью или увеличенными забрюшинными лимфатическими узлами. При отсутствии этих изменений возможно повышение АД как результат компрессии интраренальных сосудов опухолью с нарушениями внутрипочечного кровотока. Нельзя, однако, отрицать и выработку прессорных агентов растущим новообразованием. Артериальная гипертензия при этом может иметь определённые черты нефрогенной: отсутствие кризов, скудные клинические проявления, случайное обнаружение, резистентность к традиционной терапии и пр.

Лихорадка при почечно-клеточном раке может быть различной — от постоянного субфебрилитета до высоких цифр. Отличительная особенность повышения температуры тела — общее удовлетворительное состояние пациента, отсутствие клинических признаков недомогания и интоксикации. Иногда эпизоды высокой лихорадки, наоборот, сопровождаются ощущением эмоционального и физического подъёма, эйфории и пр. Причину

лихорадки склонны связывать с выделением эндогенных пирогенов (интерлейкин-1); инфекционная природа, как правило, отсутствует.

Почечно-клеточный рак у мужчин может сопровождаться появлением варикозного расширения вен семенного канатика (варикоцеле). Оно является симптоматическим в отличие от идиопатического, которое возникает в препубертатном периоде только слева и исчезает в горизонтальном положении больного. Симптоматическое варикоцеле при опухоли возникает у взрослого без видимых причин, наблюдается как справа, так и слева, прогрессирует и не исчезает в горизонтальном положении, поскольку связано со сдавлением или опухолевым тромбозом яичковой и/или нижней полой вены. Появление варикоцеле в зрелом возрасте, а также развитие варикоцеле справа позволяют заподозрить опухоль почки.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

К лабораторным признакам относят анемию, полицитемию, ускорение СОЭ, гиперурикемию, гиперкальциемию, синдром Штауффера.

Доказано, что эндогенные пирогены могут высвобождать лактоферрин. Этот гликопротеин содержится в большинстве жидкостей организма и в полиморфно-ядерных лейкоцитах. Он связывает двухвалентное железо, что является одной из основных причин развития ранней анемии. Она может быть обусловлена и токсическим воздействием на красный костный мозг с угнетением его функции.

При выявлении эритроцитоза прежде, чем диагностировать эритремию, следует непременно исключить почечно-клеточный рак. Нарушение венозного оттока из поражённой почки, которое может быть следствием опухолевого тромбоза почечной вены, способствует усилению продукции эритропоэтина, стимулирующего красный росток кроветворения. Следует помнить, что подобные пациенты могут иметь АГ на фоне значительного сгущения крови с изменениями гематокрита, замедлением СОЭ и склонностью к тромбозам. При отсутствии эритроцитоза чаще наблюдается ускорение СОЭ как неспецифический признак многих раковых поражений. Гиперкальциемия без признаков поражения костей — ещё одно проявление паранеопластического процесса при почечно-клеточном раке. Возможные причины её развития — образование эктопического паратгормона, воздействие витамина D, его метаболитов, простагландинов, фактора активации остеобластов и факторов роста.

Синдром Штауффера (1961) заключается в повышении уровня непрямого билирубина и активности щелочной фосфатазы крови, удлинении протромбинового времени и диспротеинемии с повышением уровня альфа-2 и гамма-глобулинов. В печени наблюдают пролиферацию купферовских клеток, печеночно-клеточную пролиферацию и очаги фокального некроза. Следует помнить, что этот синдром неспецифичен, его патогенез окончательно не изучен. Среди возможных причин отмечаются печёночно-токсический фактор, который или продуцируется самой опухолью, или образуется в ответ на её появление. Частота наиболее распространённых клинических и лабораторных признаков почечно-клеточного рака представлена в табл. 25-1.

Таблица 25-1. Симптомы почечно-клеточного рака [Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., 2000]

Симптом	Частота, %	Частота возникновения в качестве первого признака, %	Частота изолированного проявления, %
Гематурия	53–58	16–18	10–11
Боль в поясничной области	44–52	9–14	6–7
Ускорение СОЭ	42–48	7–13	4–7
Пальпируемое образование в подреберье	38–41	7–10	2–3
Анемия	26–34	2–3	1
Гипертермия	22–26	12–16	4
Анорексия	14–18	3	1
Артериальная гипертензия	15–16	10–12	6–8
Пиурия	10–12	2	–
Потеря массы тела	9–14	1	–
Синдром Штауффера	7–14	1–3	–
Диспепсия	8–12	4–5	1
Варикоцеле	3–7	1–2	1
Эритроцитоз	1–2	–	–
Артралгии, миалгии	1–2	1	–
Гиперкальциемия	1	–	–

Некоторые экстраренальные симптомы почечно-клеточного рака пока не изучены настолько, чтобы можно было говорить о конкретных субстанциях, ассоциированных с их возникновением. В настоящее время ведут настойчивые поиски, в том числе и на генетическом уровне, причин, обусловливающих экстраренальные и паранеопластические проявления, с целью выявления маркёров опухолевого процесса.

В последние годы у 25–30% больных опухоли почки имеют крайне скудные и неспецифические клинические проявления или не имеют их вообще. При профилактических ультразвуковых исследованиях или исследованиях с подозрением на заболевания печени, жёлчных путей, поджелудочной железы, надпочечников, селезёнки, поражении забрюшинных лимфатических узлов, при неясных болях в животе и поясничной области опухоли почки стали обнаруживать у 0,4–0,95% обследованных. Представления о более частом возникновении почечных новообразований при наличии фоновых болезней, ведущих к нефросклерозу (гипертоническая болезнь, СД, нефролитиаз, хронический пиелонефрит и пр.), обосновывают настоятельную необходимость обязательного ультразвукового исследования этих больных с целью активного раннего выявления почечно-клеточного рака даже при отсутствии каких-либо характерных жалоб.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование. Ультразвуковое исследование по праву считают наиболее простым и доступным скрининговым методом диагностики, с него должно начинаться обследование больного при подозрении на опухоль почки. Характерные признаки опухолевого процесса почечной паренхимы — увеличение размеров органа, неровные контуры, различие эхоструктуры выявленного образования по сравнению с окружающей интактной паренхимой. Один из ультразвуковых признаков опухоли — деформация почечного синуса и ЧЛС. При центральном расположении опухоли она оттесняет и деформирует лоханку и чашечки, окружающая почечная паренхима при этом уплотняется.

При выявлении объёмного новообразования оценивают не только его характер, но и размеры, локализацию, глубину, распространённость, границы, связь с окружающими органами и тканями, возможное распространение в крупные сосуды. Применение УЗДГ значительно помогает в решении этой задачи. Большинство опухолевых узлов в почке гиперваскулярны, однако отсутствие обилия новообразованных сосудов отнюдь не исключает почечно-клеточного рака. Ультразвуковое исследование позволяет выявить увеличенные регионарные лимфатические узлы размером более 2 см.

Компьютерная томография. Совершенствование диагностических технологий, распространение компьютерных рентгеновских методов исследования с цифровой обработкой изображения, возможностями построения трёхмерных изображений на основе поперечных и спиральных срезов (томография) в различных режимах для выявления контуров органов и образований, их любых сечений в программе визуализации кровеносных сосудов (ангиография), мочевых путей (урография), их сочетаний значительно изменили характер и последовательность диагностических мероприятий у больных с опухолью почки. Широкие возможности мультиспиральной рентгеновской КТ с трёхмерной реконструкцией изображений свели к минимуму необходимость выполнения экскреторной урографии и почечной ангиографии у этих больных. Компьютерная томография в настоящее время по праву должна рассматриваться как основной метод визуализации почечно-клеточного рака. Её чувствительность в диагностике новообразований почки приближается к 100%, точность составляет 95%.

На компьютерных томограммах рак почки визуализируют как деформирующий корковый слой мягкотканный узел, который может распространяться в паранефральную клетчатку и почечный синус со сдавлением или вовлечением в опухолевый процесс ЧЛС. Наличие кальцинатов в стенке банальных солитарных кист должно настораживать в плане возможного рака. Внутривенное контрастирование помогает в сомнительных случаях: разность характера и интенсивности контрастирования в сравнении с внешне интактной паренхимой — один из признаков рака. Увеличение диаметра, дефекты наполнения почечной вены указывают на её вовлечение в опухолевый процесс.

Магнитно-резонансная томография. МРТ занимает важное место в алгоритме диагностики почечно-клеточного рака. Особенно это касается больных с почечной недостаточностью, лиц с непереносимостью рентгеноконтрастных йодистых препаратов, а также пациентов, имеющих противопоказания к

применению ионизирующего излучения. Возможность получения многопланового изображения в различных плоскостях приобретает особое значение при оценке происхождения первичной опухоли (почка, надпочечник, забрюшинное пространство), когда данные рентгеновской КТ неоднозначны. Несмотря на высокую разрешающую способность, возможность многоосевой визуализации и оценки кровообращения без применения контрастного усиления, применение МРТ при выявлении небольших по размерам опухолей ограничено из-за сходной интенсивности сигнала нормальной паренхимы и почечно-клеточного рака как в Т1-, так и в Т2-режиме. Однако при использовании различных режимов информативность этого исследования составляет 74–82%, а точность не уступает КТ.

Бесспорное преимущество МРТ — хорошая визуализация магистральных сосудов, что имеет огромное значение для выявления венозной опухолевой инвазии. Даже при полной окклюзии нижней полой вены возможны чёткая визуализация опухолевого тромба и точное определение его протяжённости без контрастирования. Поэтому МРТ сегодня рассматривают как метод выбора в диагностике опухолевого тромбоза и оценке его протяжённости, что имеет неоценимое значение в выработке лечебной тактики. Информативность этого исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов, к сожалению, изучена недостаточно. Противопоказания к МРТ — клаустрофобия, наличие искусственного водителя ритма, присутствие металлических протезов и хирургических скрепок. Не следует забывать и о весьма высокой стоимости этого метода.

Почечная ангиография до недавнего времени была основным методом диагностики почечно-клеточного рака и средством выработки лечебной тактики. На артериограммах обычно определяли гиперваскулярный опухолевый узел (симптом «озёр и лужиц»), расширение почечной артерии и вены на стороне поражения, дефекты наполнения в просвете вен при опухолевой инвазии. В настоящее время сосудистые исследования трансфеморальным доступом по Сельдингеру осуществляют с применением субтракционной (вычитательной) методики с цифровой обработкой рентгеновских данных.

Показания к почечной ангиографии:

- планируемая резекция почки с удалением опухоли;
- опухоль почки больших размеров;
- опухолевый тромбоз нижней полой вены;
- планируемая эмболизация почечной артерии.

Экскреторная урография не является методом диагностики опухоли почечной паренхимы. На урограммах можно выявить увеличение размеров, деформацию почки и ЧЛС — косвенные признаки объёмного образования. Экскреторная урография показана в случаях выявления патологических изменений (камни, гидронефроз, аномалии, последствия воспалительного процесса) противоположной, остающейся почки, в также при настораживающих результатах фармакоультразвукового исследования. Ограничение показаний к этому рутинному обследованию обусловлено возможностью получения всей необходимой информации при мультиспиральной компьютерной и МРТ в специальном урографическом режиме.

Радиоизотопные методы исследования почек также не примсняют для диагностики опухоли почечной паренхимы, однако они помогают в оценке функции как поражённой, так и здоровой почки.

Ультразвуковое исследование, компьютерная и МРТ позволяют выявить объёмные образования почек более чем у 95% больных, установить природу заболевания в 90% случаев, определить стадию рака у 80–85% пациентов. Следует помнить, что ни один из диагностических методов не идеален, разные исследования могут весьма существенно дополнять и уточнять друг друга. Именно поэтому подход в диагностике должен быть индивидуальным и комплексным.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику нужно проводить с солитарной кистой, поликистозом почек, гидронефрозом, нефроптозом, карбункулом и абсцессом почки, пионефрозом, опухолями забрюшинного пространства и другими заболеваниями, проявляющимися увеличением и деформацией органа. Помимо характерных клинических проявлений и осложнений этих заболеваний, безусловно, важное место занимают ультразвуковые данные. Они позволяют по характерным признакам диагностировать солитарные кисты и поликистоз, по дилатации ЧЛС подозревать гидронефротическую трансформацию для последующего уточнения рутинными рентгеноконтрастными исследованиями. Карбункул и абсцесс почки имеют соответствующую клиническую картину. Сомнения в жидкостном или плотном содержимом объёмного образования — показания к его пункции под ультразвуковым контролем, исследованию его содержимого (общеклиническое, бактериологическое, цитологическое), при необходимости с последующим введением контрастного вещества для кистографии.

Соответствующий анамнез, наличие кольцевидного обызвествления, эозинофилия, положительные специфические реакции лежат в основе дифференциальной диагностики с эхинококкозом почки. В подавляющем большинстве случаев ультразвуковое и другие исследования не позволяют судить о характере опухоли. Исключение составляют почечные ангиомиолипомы, которые при ультразвуковом исследовании гиперэхогенны, а при КТ имеют плотность жировой ткани.

Лечение почечно-клеточного рака

Оперативное лечение — единственный метод, позволяющий рассчитывать на излечение или продление жизни больного с почечно-клеточным раком. Возраст пациента при этом не должен быть определяющим фактором в выборе лечения. Безусловно, следует учитывать и тяжесть сопутствующих заболеваний, и выраженность интоксикации, а также потенциальную кровопотерю. Операцией выбора сегодня по праву считают удаление почки — радикальную нефрэктомию с удалением поражённой почки единым блоком с паранефральной клетчаткой и фасциями в сочетании с регионарной и юкстарегионарной лимфаденэктомией. С учётом возможного наличия не определяемых макроскопически метастатических изменений лимфатических узлов нужно удалять клетчатку, содержащую лимфатический аппарат. Для правой почки это пре-, ретро-, латеро- и аортокавальная клетчатка от ножек диафрагмы до бифуркации аорты, для левой — пре-, латеро- и ретроаортальная клетчатка.

В последние годы получили большее распространение органосохраняющие операции. Абсолютными показаниями к ним считают рак единствен-

ной или обеих почек, рак одной с выраженной функциональной несостоятельностью другой почки и признаками ХПН. В последние годы шире внедряют наиболее щадящие лапароскопические операции.

Пятилетняя выживаемость после успешных органосохраняющих операций по поводу опухоли почки сегодня превышает 80%. Она, безусловно, зависит от своевременного выявления заболевания. По данным урологической клиники Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, при размерах опухоли до 4 см 5-летняя выживаемость составляет 93,5% (после нефрэктомии — 84,6%), при размерах от 4 до 7 см — 81,4%.

Лучевая терапия не оказывает значительного эффекта на исход почечно-клеточного рака. Химиотерапия не влияет на опухоль почки и применяется при лёгочных метастазах. Эффективность и особенности иммунотерапии с использованием препаратов интерферона сегодня изучаются.

Диспансерное наблюдение

Контрольные обследования больных, оперированных по поводу почечно-клеточного рака, нужно проводить первые 3 года каждые 4 мес, каждые 6 мес в течение 5 лет, затем 1 раз в год пожизненно.

ОПУХОЛИ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли чашечно-лоханочной системы развиваются из уротелия и в подавляющем большинстве являются раком различной степени злокачественности; они встречаются в 10 раз реже опухолей почечной паренхимы. Опухоли ЧЛС и мочеточника исходят из переходного эпителия, выстилающего верхние мочевыводящие пути; это, как правило, экзофитно растущие папиллярные новообразования.

Распространённость

Эти новообразования встречаются относительно редко и составляют 6–7% первичных опухолей почек. Подавляющее большинство из них (82–90%) — переходно-клеточный рак; плоскоклеточный рак наблюдается в 10–17%, аденокарцинома — менее чем в 1% наблюдений. Ежегодный прирост заболеваемости составляет около 3%, что может быть обусловлено ухудшением экологических условий, хотя может быть и результатом совершенствования диагностики.

Мужчины болеют в 2–3 раза чаще женщин, возрастной пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетия жизни. В детском возрасте эти новообразования встречаются крайне редко. Опухоли чашечек и лоханки диагностируются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. При локализации в мочеточнике чаще поражается его нижняя треть. Опухолевые образования могут быть одиночными, однако чаще регистрируют мультифокальный рост. Двустороннее поражение верхних мочевых путей наблюдают в 2–4% случаев, однако в основном оно развивается у пациентов с балканской нефропатией — фактором риска этого заболевания.

Этиология

Этиология опухолей ЧЛС и мочеточника, как и опухолей мочевого пузыря, во многом известна. Установлено влияние факторов внешней среды,

действие которых может быть значительно отсрочено. К ним относятся воздействие анилиновых красителей, бета-нафтиламинов. Частота заболеваемости при этом повышается в 70 раз, а средний период времени от начала воздействия до развития опухоли составляет около 18 лет.

Систематический прием фенацетинсодержащих анальгетиков на протяжении десятилетий с возникновением нефропатии увеличивает риск таких новообразований в 150 раз, а время до появления опухоли может продолжаться до 22 лет. Видное место в развитии заболевания занимает балканская эндемическая нефропатия: мужчины и женщины, как правило, занятые в сельскохозяйственном производстве в Румынии, Болгарии, странах бывшей Югославии, страдают одинаково часто; латентный период заболевания составляет до 20 лет; пик заболеваемости приходится на 5–6-е десятилетие жизни. Риск заболевания в этом эндемичном районе в 100 раз выше; опухоли возникают у 40% лиц, страдающих балканской нефропатией. При этом в 10% случаев новообразования двусторонние, большинство из них — низкодифференцированный переходно-клеточный рак.

Важный предрасполагающий фактор в развитии этих опухолей — контакт с органическими растворителями, нефтепродуктами, выхлопными газами автомобилей. Исследования последних лет показали, что у городских жителей риск заболеваемости выше по сравнению с сельскими; в городе наиболее уязвимы водители автотранспорта, авторемонтники и автоинспекторы. Курение увеличивает риск заболевания в 2,6–6,5 раза у мужчин и в 1,6–2,4 раза у женщин по сравнению с некурящими. Возможна связь развития новообразований с хроническими воспалительными процессами в стенке верхних мочевыводящих путей.

Патоморфологические особенности

Опухоли чаще всего (82–90%) являются папиллярными новообразованиями, имеющими строение переходно-клеточного рака высокой (30%), средней (40%) и низкой (30%) степени дифференцировки, чаще обладающими мультицентрическим ростом. 60–65% новообразований располагается в лоханке, 35–40% — в мочеточнике (по 15% в верхней и средней и 70% — в нижней трети). По гистологическому типу различают уротелиальный, плоскоклеточный, эпидермоидный рак и аденокарциному.

Опухоли метастазируют лимфогенно в узлы почечной ножки, паракавальные (справа), парааортальные (слева), забрюшинные, соответствующие периуретеральные, подвздошные и тазовые. Поражение лимфатических узлов — крайне неблагоприятный прогностический признак, при этом на исход болезни мало влияют размеры, количество и локализация лимфогенных метастазов. Существует точка зрения о возможности имплантационного метастазирования вниз по ходу мочеточника в мочевой пузырь, однако более вероятен при этом внутристеночный лимфогенный путь. Опухоли малочувствительны к химио- и лучевой терапии, имеют неблагоприятный прогноз.

Классификация

Клиническая классификация создана для оценки глубины поражения, распространённости и тяжести ракового процесса. Как и при опухоли паренхимы, принята Международная классификация по системе TNM.

T (tumor) — первичная опухоль:
Ta — папиллярная неинвазивная карцинома.
T1 — опухоль прорастает в субэпителиальную соединительную ткань.
T2 — опухоль прорастает в мышечный слой.
T3 (лоханка) — опухоль прорастает в окололоханочную клетчатку и/или паренхиму почки.
T3 (мочеточник) — опухоль прорастает в околомочеточниковую клетчатку.
T4 — опухоль прорастает в соседние органы или через почку в паранефральную клетчатку.
N (nodulus) — регионарные лимфатические узлы:
N0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
N1 — метастаз в единичном лимфатическом узле от 2 до 5 см, множественные размерами не более 5 см.
N3 — метастаз в лимфатическом узле более 5 см.
M (methastases) — отдалённые метастазы:
M0 — отдалённые метастазы отсутствуют.
M1 — отдалённые метастазы.

Диагностика

Диагностика новообразований ЧЛС и мочеточника основана на клинических, лабораторных, ультразвуковых, рентгеновских, магнитно-резонансных, эндоскопических и морфологических данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Большинство больных отмечают тотальную макрогематурию с отхождением червеобразных сгустков. Гематурия может быть изначально безболевой, однако при окклюзии мочеточника сгустками может сопровождаться приступом боли по типу почечной колики на стороне поражения, который прекращается по мере отхождения сгустков. Постоянная тупая ноющая боль — признак хронического нарушения оттока мочи с развитием гидронефроза. В этом случае кровотечение в просвет ЧЛС может сопровождаться развитием гематогидронефроза с тампонадой ЧЛС кровяными сгустками, развитием острого пиелонефрита.

Классическая триада симптомов, описанная при опухоли почки (гематурия, боль, пальпируемое образование), так же, как анорексия, слабость, потеря массы тела, анемия, указывают на запущенный характер опухоли и плохой прогноз заболевания. По данным литературы, 10–25% больных могут не иметь каких-либо клинических симптомов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее распространённые и устойчивые признаки — микрогематурия разной интенсивности, связанная с ней ложная протеинурия, а также обнаружение атипичных клеток в осадке мочи. Лейкоцитурия и бактериурия свидетельствуют о присоединении воспалительного процесса, а гипоизостенурия и азотемия — о снижении суммарной функции почек. Повторная массивная макрогематурия может обусловить анемию. Крайне неблагоприятный прогностический признак — ускорение СОЭ.

Ультразвуковое исследование. Косвенные признаки опухоли — проявления нарушенного оттока мочи в виде гидрокаликоза, пиелоэктазии и гид-

ронефроза при поражении лоханки, уретерогидронефроза при вовлечении в процесс мочеточника. На фоне расширения ЧЛС можно выявить пристеночные дефекты наполнения, характерные для экзофитной опухоли. При отсутствии изображения чашечек и лоханки информативность исследования возрастает на фоне медикаментозной полиурии после введения 10 мг фуросемида.

Важную роль в диагностике с недавнего времени стали играть эндолюминальные ультразвуковые исследования, существенно дополняющие эндоскопические. Сканирующий датчик, напоминающий мочеточниковый катетер, можно провести по мочеточнику в лоханку. Появление пристеночного дефекта наполнения с изменениями подлежащих тканей позволяет не только диагностировать новообразование, но и уточнить характер и глубину инвазии стенки.

Рентгеновские исследования. Рентгеновские исследования традиционно широко распространены в диагностике новообразований верхних мочевых путей. На обзорном снимке папиллярные опухоли могут быть видны лишь в случаях их обызвествления, как правило, на фоне некроза и воспаления. На экскреторных урограммах симптом этих опухолей — пристеночный дефект наполнения на снимках в прямой и полубоковой проекциях, который следует дифференцировать от рентгенонегативного камня. Неоценимую помощь в этом оказывает ультразвуковое исследование. Отсутствие признаков конкремента при УЗИ и дефект наполнения на урограмме характерны для папиллярной опухоли.

Компьютерная томография в настоящее время, особенно с внедрением мультиспиральной КТ, приобретает всё большее значение в диагностике папиллярных новообразований ЧЛС и мочеточника. Неоценимую роль в этом играют не только поперечные контрастированные срезы на уровне предполагаемого поражения, но и возможности построения трёхмерных изображений верхних мочевых путей и так называемая виртуальная эндоскопия, позволяющая с помощью цифровых технологий обработки рентгеновского изображения построить изображение внутренней поверхности заданного сегмента верхних мочевых путей (чашечка, лоханка, мочеточник).

Магнитно-резонансная томография. Преимущества этого метода — возможности детального анализа изображений по границе плотных и жидких сред, что весьма эффективно при оценке дефектов наполнения в ЧЛС. Получение весьма демонстративной и полезной диагностической информации при папиллярных опухолях верхних мочевых путей позволяет избежать ретроградной пиелоуретерографии, чреватой воспалительными осложнениями.

Эндоскопические исследования. Современная эндоскопическая диагностика с применением тонких ригидных и гибких уретеропиелоскопов под общим или спинальным обезболиванием позволяет осмотреть внутреннюю поверхность чашечек, лоханки, мочеточника, мочевого пузыря и уретры и в подавляющем большинстве случаев увидеть новообразование. По состоянию слизистой оболочки, покрывающей опухоль и окружающей её, возможна визуальная оценка стадии опухолевого процесса. С помощью специальных инструментов можно осуществить биопсию новообразования, а также при небольших поверхностных опухолях — органосохраняющее лечение — электрохирургическую резекцию стенки лоханки, мочеточника с

удалением опухоли в пределах здоровых тканей с помощью специальных миниатюрных петель (эндоскопическая электрорезекция).

Морфологические исследования. С помощью цитологического исследования центрифугированного осадка мочи могут быть выявлены атипичные клетки, характерные для переходно-клеточного рака. Гистологические исследования биоптата, полученного при эндоскопии, позволяют идентифицировать опухоль.

Лечение

Кроме эндоскопической электрорезекции, которая возможна только при маленьких поверхностных опухолях и в крупных лечебных учреждениях, оснащённых специальным эндоскопическим и эндохирургическим оборудованием, основной метод лечения папиллярных новообразований верхних мочевых путей — операция: удаляют почку, мочеточник на всём протяжении и проводят резекцию мочевого пузыря вокруг устья соответствующего мочеточника с удалением фасций и регионарных лимфатических узлов. Объём операции связан с возможным нисходящим распространением опухоли в виде дочерних опухолевых образований по ходу мочеточника. При наличии дочерних опухолей в мочевом пузыре их удаляют эндохирургическим путём. Лучевая и химиотерапия у этих больных малоэффективна.

Диспансеризация

Диспансеризация больных, перенёсших нефруретерэктомию с резекцией мочевого пузыря по поводу папиллярных новообразований верхних мочевых путей, помимо осмотра, клинических анализов крови и мочи должна обязательно включать цистоскопию каждые 3 мес в течение 1-го года после операции, каждые 6 мес — 2-й и 3-й годы, а затем 1 раз в год пожизненно. Эндоскопические исследования преследуют цель своевременно выявлять и удаленять дочерние опухоли мочевого пузыря, которые могут возникать достаточно поздно после нефруретерэктомии.

25.4. ТУБЕРКУЛЁЗ ПОЧЕК

Туберкулёз почек занимает 1-е место среди внелёгочных органных форм туберкулёза, наблюдается в 30–40% случаев первичных лёгочных поражений. Туберкулёз почек, мочевых путей и половых органов называют урогенитальным.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Общая заболеваемость туберкулёзом в России в 1990 г. составила 34 случая на 100 тыс. населения, к 2000 г. она возросла почти в 3 раза до 90,7 на 100 тыс. населения. Если в первой половине XX в. приоритет среди внелёгочных форм туберкулёза принадлежал костно-суставному, с 1950–1960-х годов он сменился урогенитальным. Доля последнего постепенно увеличивается: если в 1971 г. среди всех форм внелёгочного туберкулёза урогенитальный составлял 29,1%, то к 1984 г. его частота возросла до 42,6%, а в 2000 г. составила 44,8%. Туберкулёз почки встречается одинаково часто у мужчин и женщин и, как правило, возникает в возрасте 30–50 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основной источник инфекции — больной, выделяющий микобактерии в окружающую среду. Основной путь проникновения возбудителя в почку гематогенный. Это происходит, как правило, на этапе формирования лёгочного очага, когда «нестерильный» иммунитет к возбудителю должным образом не действует. Однако гематогенное распространение микобактерий в организме возможно уже в первые часы после аэрогенного или алиментарного заражения.

Способ инвазии (проникновения возбудителя в ткани) тесно связан с особенностями микроциркуляции в почках: с обширностью микроциркуляторного русла, замедленным кровотоком в капиллярах клубочков, тесным контактом сосудов с интерстициальной тканью. Эти особенности способствуют формированию множественных первичных очагов, прежде всего в корковом слое почек. Их дальнейшее развитие может идти по пути полного обратного развития при выраженной общей и местной устойчивости к туберкулёзной инфекции, малых размерах очагов, преимущественно гранулёматозном (без казеозного некроза) характере патоморфологических изменений. При довольно быстрой активации специфического иммунитета, но более выраженных местных изменениях, обусловливающих пролиферативные процессы, может происходить частичное обратное развитие с рубцеванием. И наконец, при активации специфического иммунитета, но с образованием в очагах казеозно-некротических масс происходит их полная или частичная инкапсуляция с сохранением персистирующих микобактерий. Из общих патогенетических механизмов основополагающими являются инфицированность туберкулёзными микобактериями или наличие туберкулёзного очага, ослабление иммунобиологических сил и реактивности организма. Недостаточность специфического иммунитета — главный фактор развития туберкулёзного процесса в почке в результате активизации и распространения первичных очагов. Поражение ЧЛС, мочеточников и мочевого пузыря появляется вторично, оно связано с преимущественным распространением туберкулёзной инфекции по лимфатическим путям, однако не исключается и прямой контакт микобактерий с уротелием (уриногенный путь). Более чем в 50% случаев у мужчин туберкулёзный процесс затрагивает и половые органы (предстательная железа, придатки, яички). У женщин это наблюдается значительно реже, не более 5—10% случаев.

Гематогенное проникновение микобактерий туберкулёза приводит к инфицированию обеих почек. Какой-либо разницы в частоте поражения правой и левой почки установить не удаётся. Несмотря на инфицирование обеих почек, последующее развитие специфического воспалительного процесса, как правило, наблюдается с одной стороны. Существование очагов воспаления в противоположной почке может носить латентный характер; редко они могут подвергаться обратному развитию. Для развития туберкулёза почки должны возникнуть определённые местные условия: локальные расстройства кровообращения, в основе которых могут быть и заболевания, и нарушения пассажа мочи, сопровождающиеся гипоксией почечной коры. Именно этим можно объяснить преимущественную локализацию специфических изменений в корковом веществе в начальных стадиях туберкулёзного воспаления в почке.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Характерным морфологическим проявлением туберкулёзного процесса любой локализации и почки, в частности, является очаг специфического воспаления (туберкулёзный бугорок), в котором могут наблюдаться черты инфильтративной, деструктивной и пролиферативной фаз воспаления. В центре такого очага, как правило, имеется участок казеозного некроза, окружённый валом лимфоидных, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Ланнганса. Характерная черта туберкулёзного, как и любого специфического воспаления, — выраженная продуктивная тканевая реакция, в конечном счёте приводящая к формированию гранулёмы — отграничению очага от окружающих здоровых тканей. Эти очаги в процессе развития воспаления могут сливаться между собой, подвергаться дальнейшему казеозному некрозу и расплавлению с образованием каверны. Один из вариантов развития воспалительного процесса — рубцевание, нередко с петрификацией (обызвествлением).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Морфологическая классификация почечного туберкулёза включает милиарный, очаговый, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулёз, туберкулёзный пионефроз. Выделяют также туберкулёзный инфаркт, туберкулёзный нефрит (коховский нефроцирроз) и посттуберкулёзные изменения. Фазы развития туберкулёзного очага в почке — острая очаговая и деструктивная, хроническая очаговая и деструктивная.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

С позиций клинициста стадии и формы развития туберкулёзного процесса можно более конкретно описать клинико-рентгенологическими формами почечного туберкулёза, принятыми и применяемыми во фтизиоурологической практике. К ним относятся туберкулёз почечной паренхимы, характеризующийся множественными воспалительными очагами в почечной коре и медуллярной зоне. Следующая форма, характеризующая в большей степени деструктивные тенденции, — туберкулёзный папиллит: процесс в основном локализуется в почечном сосочке. Кавернозная зона в результате слияния нескольких очагов, их деструкции, казеозного некроза с отграничением фиброзной тканью может возникать в корковом веществе, распространяясь на мозговое вещество и сообщаясь с просветом чашечки, куда постепенно отторгаются казеозные массы, приводя к образованию одиночной или множественных полостей (кавернозный туберкулёз почки). Иногда на фоне туберкулёзного папиллита преимущественно поражается шейка одной или нескольких чашечек, они сдавливаются с последующим стенозированием и облитерацией. При этом возникает деструктивно-гнойная полость, состоящая из зоны разрушенного сосочка и ретенционно изменённой чашечки: развивается фиброзно-кавернозный туберкулёз, а очаг деструкции и воспаления «выключается», так как исчезает возможность оттока содержимого.

Одно из проявлений действия защитных сил организма — выраженное ограничение специфического воспалительного очага с тканевой пролиферацией и пропитыванием зоны поражения солями кальция. В результате

образуются так называемые казеомы, или туберкулёмы, а сам процесс носит характер омелотворения почки.

ДИАГНОСТИКА

Туберкулёз легких или других органов в анамнезе; внепочечный туберкулёз, сосуществующий с почечным; туберкулёз у ближайших родственников; контакт с туберкулёзными больными; характерные для перенесенного туберкулёза изменения, выявляемые при рентгеновском исследовании лёгких, — всё это позволяет заподозрить специфическую природу заболевания почек. У большинства больных туберкулёзом почки при всестороннем обследовании можно обнаружить поражение специфическим процессом других органов и систем. Особую актуальность диагностика и терапия урогенитального туберкулёза приобретает сегодня, когда в нашей стране есть выраженная тенденция роста заболеваемости туберкулёзом легких.

К сожалению, далеко не всегда диагноз ставят своевременно, что лишает пациента возможности полноценного консервативного лечения и часто делает исход болезни благоприятным. Многие больные с впервые выявленным туберкулёзом почки страдают тяжёлыми, запущенными формами заболевания и нуждаются в нефрэктомии. Поздняя диагностика почечного туберкулёза обусловлена не столько нетипичным или скрытым течением болезненного процесса, сколько недостаточной информацией практических врачей об этом серьёзном и нередком заболевании.

Симптомы туберкулёза почки, к сожалению, немногочисленны и малоспецифичны. В паренхиматозной стадии, когда очаги воспаления имеются лишь в ткани органа, клинические проявления могут быть минимальными, скудными: лёгкое недомогание, изредка субфебрильная температура. У 30–40% больных клинические проявления могут отсутствовать. По мере прогрессирования процесса могут возникать боль в поясничной области, макрогематурия и дизурия.

Боль на стороне поражения наблюдается у 7% пациентов в начальной стадии и у 95% — при запущенном деструктивном процессе; может быть тупой ноющей на фоне прогрессирования инфильтративного воспаления и постепенно развивающихся процессов, нарушающих отток мочи из почки. При возникновении деструкции, отторжении некротических казеозных масс, особенно при изменениях лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника, боль может напоминать почечную колику со всеми её клиническими особенностями, сопровождаться ознобом, лихорадкой, признаками интоксикации. Однако яркие проявления острого воспалительного процесса в почке могут и отсутствовать.

Безболевая макрогематурия наблюдается у 17% больных. Артериальная гипертензия как признак специфического поражения почек встречается в 1% наблюдений в начальных стадиях и в 20% — при запущенном туберкулёзе. Макроскопическая гематурия, по сводной статистике, встречается лишь в 8–10% случаев, не бывает массивной и редко сопровождается отхождением с мочой кровяных сгустков.

Наиболее часто болезнь проявляется дизурией: частым болезненным мочеиспусканием (2% в начальных стадиях и 59% при субтотальной и тотальной деструкции). Дизурия возникает вследствие раннего поражения

мочевого пузыря. Значительную информацию даёт анамнез: заставить подозревать возможный туберкулёз почки должны перенесенный туберкулёз лёгких, лимфатических узлов, экссудативный плеврит, туберкулёз костей и суставов и пр. Большое анамнестическое значение имеет длительный контакт с туберкулёзными больными в семье и быту, в производственных коллективах, в местах лишения свободы и пр.

Лабораторные исследования в диагностике туберкулёза почки играют важную роль. Клинические исследования крови во многом неспецифичны. Иммуноферментный анализ позволяет выявить АТ к микобактериям человеческого и бычьего типов, он высокоспецифичен для выявления туберкулёзного процесса, но бесполезен в уточнении его локализации.

Важную и достоверную информацию, позволяющую заподозрить туберкулёзное поражение, даёт общий анализ мочи. В нём обнаруживают стойкую, резко кислую реакцию, протеинурию (92% больных), которая является ложной, не превышает 0,001 г и не сопровождается формированием цилиндров; значительную лейкоцитурию (70–96% больных), менее выраженную микрогематурию (30–95%) при отсутствии банальной микрофлоры. Обычный посев мочи при этом, несмотря на достоверные признаки воспаления почек и мочевых путей, как правило, бывает стерильным (асептическая пиурия). Следует подчеркнуть, что совокупность описанных лабораторных признаков непременно должна настораживать любого врача в плане специфического туберкулёзного поражения почек.

При количественном исследовании мочи (проба Нечипоренко) могут быть получены более достоверные данные, если мочу получают непосредственно из поражённой почки путём катетеризации. В сомнительных случаях возможен сравнительный анализ лейкоцитурии до и на фоне провокации подкожным введением туберкулина (прототип пробы Коха), увеличивающей её интенсивность при наличии специфического процесса. Не менее ценны результаты посева и бактериологического исследования мочи, полученной непосредственно из поражённой почки.

Туберкулёз почки может сочетаться с неспецифическим пиелонефритом, особенно у больных, подвергавшихся инструментальным диагностическим обследованиям и массивной антимикробной терапии. Подобное сочетание во многом затрудняет распознавание туберкулёзного процесса, поскольку присоединяется вторичная неспецифическая флора (до 70% наблюдений), изменяется реакция мочи в сторону нейтральной или щелочной. Отсутствие должного эффекта на фоне банальной антибактериальной и противовоспалительной терапии у больных с пиелонефритом даже при наличии неспецифической флоры должно быть показанием для полимеразной цепной реакции, посевов мочи и бактериологических исследований для диагностики туберкулёза.

Одним из ведущих методов диагностики этого заболевания можно по праву считать бактериологический. Для этого в асептических условиях под контролем медицинского персонала в стерильную посуду собирают утреннюю порцию мочи для посева на специальные элективные среды. Это позволяет через 2–3 нед методом флюоресцентной микроскопии выявить начальный рост микобактерий и дать ориентировочный ответ, а в течение 2–3 мес получить их рост с определением чувствительности к препаратам. Биологические пробы путём внутрибрюшинного введения мочи больного

морской свинке и наблюдения в течение 2–4 нед, несмотря на чувствительность (могут быть положительны даже при крайне низком титре возбудителя вплоть до единичных микобактерий), сегодня не находят широкого применения из-за значительных финансовых затрат.

По своей чувствительности (более 1 микобактерии в 1 мл) с биопробой может сравниться только полимеразная цепная реакция мочи. По истечении 5 ч с чувствительностью 94% и специфичностью 100% может быть подтверждён туберкулёз почек. Таким образом, в современных условиях достоверный диагноз туберкулёзного поражения может быть поставлен лишь с помощью диагностических методов: полимеразной цепной реакции мочи, бактериологического (рост микобактерий туберкулёза при посеве мочи) и морфологического, когда при гистологическом исследовании ткани почки, мочевых путей, биоптата стенки мочевого пузыря выявляют характерные признаки туберкулёзного воспаления с наличием гигантских клеток Пирогова–Ланнганса.

Туберкулинодиагностика

Среди других методов диагностики, особенно в сомнительных случаях, применяют так называемые провокационные тесты с использованием туберкулина. Его доза для этих целей обычно составляет 20 ТЕ, при необходимости она может быть увеличена до 100 ТЕ. После его подкожного введения оценивают очаговую реакцию путём исследования мочи. При этом подтверждает специфический характер воспаления увеличение титра форменных элементов в осадке, особенно при исследовании почечной мочи. Иногда удаётся добиться роста микобактерий туберкулёза. Поскольку туберкулёзный процесс в почке чаще односторонний, а в мочевом пузыре моча разводится за счёт непоражённой почки, титр клеток, особенно микобактерий, резко падает и результаты провокации при исследовании только пузырной мочи могут быть негативными. Поэтому при необходимости целесообразно сочетать провокационные туберкулиновые тесты с катетеризацией соответствующего мочеточника, чтобы получить мочу непосредственно из почки, и ретроградной уретеропиелографией, тем самым повышая информативность исследований.

Ультразвуковая диагностика

К сожалению, этот метод не позволяет диагностировать ранние проявления туберкулёза почки, а эффективен лишь при деструктивных, кавернозных формах процесса. При кавернозном поражении почки удаётся выявить округлые эхонегативные образования, которые окружены плотной эхопозитивной оболочкой, поскольку граница каверны, в отличие от кисты, плотная. Иногда в центре каверны в жидком содержимом бывают видны отдельные эхопозитивные включения за счёт неоднородного содержимого. Ультразвуковая диагностика не позволяет достоверно диагностировать специфический процесс в почке, однако значительно помогает в установлении тяжести и точной локализации деструктивных изменений. Результаты ультразвукового исследования позволяют уточнить показания к другим лучевым исследованиям, а также дают возможность судить о регрессии или прогрессировании специфического процесса на фоне терапии.

Рентгенологические методы

На обзорном снимке и нативных нефротомограммах можно заметить усиление контуров почки, участки обызвествления, чаще при омелотво-

рении участка или всей почки. Большое значение в получении сведений о характере, локализации и распространённости туберкулёзного поражения традиционно отводят экскреторной урографии и ретроградной уретеропиелографии.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Применение мультиспиральной КТ и МРТ, особенно с контрастированием, у больных туберкулёзом почки позволяет чётко выявлять очаги деструкции, расположенные в паренхиме. Эти методы дают возможность наглядно оценить взаимоотношение деструктивных очагов с ЧЛС, элементами почечного синуса и магистральными сосудами, а также уточнить вовлечение в воспалительный процесс регионарных лимфатических узлов.

Радионуклидные исследования (динамическая нефросцинтиграфия) позволяют получить представление о функциональной способности почки в целом и посегментарно, оценивая динамику поступления, накопления радиофармпрепарата в паренхиме и его выведения по мочевым путям. При этом возможно применение изотопных препаратов, тропных в большей степени к сосудистой, клубочковой и канальцевой системе почки. С успехом используются сочетания подобных исследований с провокацией туберкулином. Ухудшение показателей функции почки после введения туберкулина при сравнении с исходными косвенно указывает на возможность специфического поражения.

Морфологические исследования

В силу очагового характера патологического процесса биопсия почки с последующим гистологическим исследованием при туберкулёзном поражении неэффективна и опасна диссеминацией инфекции в окружающие ткани. При дизурии эндоскопические исследования с биопсией изменённых участков слизистой оболочки позволяют диагностировать туберкулёзное поражение. Однако более чем у 50% больных туберкулёзом почки даже при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки мочевого пузыря при тщательном гистологическом исследовании её биоптатов, полученных эндоскопически, в подслизистом слое можно обнаружить гигантские клетки Пирогова–Лангханса, указывающие на специфическое поражение.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика при туберкулёзе почки должна проводиться с гидронефрозом, уретерогидронефрозом, пиелонефритом, особенно с исходом в пионефроз и наличием гнойных свищей в поясничной области. Рентгенологические признаки процесса необходимо отличать от медуллярного некроза, осложняющего течение гнойного пиелонефрита, аномалий медуллярного вещества (губчатая почка, дивертикул чашечки, мегакаликс, мегакалиоз). Выключенные деструктивные очаги при туберкулёзе могут быть похожими на кистозные и плотные опухолевидные образования в паренхиме, деформирующие контуры почки и ЧЛС. Ведущим критерием должно быть сочетание клинических, лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических и других данных. Стойкая дизурия и пиурия должны быть показанием к исключению банального хронического воспаления с помощью лабораторных исследований мочи в двух (у мужчин в трёх, с исследованием секрета простаты) порциях и бактериологических исследований, а также уретроцистоскопии и эндовезикальной биопсии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных туберкулёзом почки должно быть индивидуальным и включать применение специфических противотуберкулёзных средств. Их делят на основные (первого ряда) и резервные. К первому ряду принято относить препараты гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид и пр.), рифампицин, этамбутол и стрептомицин, к резервным препаратам второго ряда — этионамид, протионамид, циклосерин, аминосалициловую кислоту, канамицин и др. Определённые перспективы в последние годы открыло применение фторхинолонов (ломефлоксацин). Лечение противотуберкулёзными средствами должно быть комплексным с использованием всего арсенала средств, индивидуальной дозировкой с учётом характера и стадии процесса, общего состояния больного, тяжести туберкулёзной интоксикации, состояния других органов и систем. Следует учитывать, что многие противотуберкулёзные препараты могут нарушать функцию печени и почек, вызывать тяжёлый дисбактериоз, аллергические и другие нежелательные побочные действия. Консервативная медикаментозная терапия должна сочетаться с приёмом ангиопротекторов и неспецифических НПВС, предотвращающих пролиферацию грубой соединительной ткани. При признаках нарушения оттока мочи из поражённой почки его нужно восстановить путём установления катетера-стента или с помощью нефростомии. Консервативное лечение, проводимое на первых этапах, должно быть длительным (6—9 мес, иногда до года). Лишь после оценки результатов консервативной терапии в случаях деструктивного туберкулёза почки решается вопрос об оперативном лечении.

При туберкулёзном пионефрозе длительное лечение туберкулостатиками бесперспективно. Бывает достаточно курса предоперационной терапии в течение 2—3 нед с последующей нефрэктомией и продолжением специфического лечения для предотвращения вспышки туберкулёзного процесса в единственной оставшейся почке. Если деструктивный процесс носит локальный характер с поражением одного из сегментов почки, специфическая терапия должна сочетаться в дальнейшем с удалением (резекция почки, кавернэктомия) или санацией (кавернотомия) изменённых участков. Если ангиоархитектоника поражённой почки позволяет (по данным комплексной ангиографии), среди органосохраняющих операций следует отдавать предпочтение резекции почки с последующей специфической медикаментозной терапией. Двустороннее поражение туберкулёзом или туберкулёз единственной почки приводят к развитию прогрессирующей ХПН. При этом необходимо соответствующее лечение у нефролога с применением методов экстракорпоральной детоксикации (ПД, гемодиализ).

Прогноз течения туберкулёза почки можно оценить как благоприятный лишь при условии ранней диагностики и успешной консервативной терапии.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Каждый клиницист: уролог, нефролог, интернист, фтизиатр, — работая в амбулатории и стационаре, должен помнить, что туберкулёз почки — реальная проблема. При подозрении на туберкулёз почки и мочевых путей

необходимо направить больного в специализированное противотуберкулёзное учреждение.

Все больные, перенёсшие туберкулёз лёгких, несмотря на наступившее клиническое излечение, должны находиться на диспансерном учёте и периодически подвергаться обследованию, поскольку у них может возникнуть туберкулёз почек. Систематические (не реже 2 раз в год) анализы мочи, ежегодное ультразвуковое исследование почек могут во многом помочь раннему выявлению туберкулёза почек и позволят улучшить результаты лечения этого заболевания.

Глава 26
Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН, острая уремия, анурия) — острое прекращение жизнеобеспечивающей функции почек, приводящее к нарушениям водно-электролитного, азотвыделительного и кислотно-основного гомеостаза, характеризующееся потенциально обратимым циклическим течением. Частота ОПН, в среднем составляющая 40 случаев ежегодно на 1 млн взрослого населения, увеличивается с возрастом. В старческом возрасте ОПН наблюдают в 5 раз чаще, чем у молодых лиц трудоспособного возраста.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Преренальная ОПН

Самая распространённая (40–70%) форма ОПН.

В том случае, если тяжесть циркуляторных нарушений превышает компенсаторные возможности ауторегуляции почечного кровотока, возникает дисбаланс в сторону афферентной вазоконстрикции с ишемией коркового слоя почек и замедлением клубочковой фильтрации (табл. 26-1).

Таблица 26-1. Циркуляторные нарушения, приводящие к преренальной ОПН

Патогенетические механизмы	Причины
Уменьшение сердечного выброса	Шок (кардиогенный, аритмический), тампонада перикарда при перикардите, хроническая сердечная недостаточность, эмболия лёгочной артерии при тромбофлебите, подострый инфекционный эндокардит
Системная артериальная вазодилатация	Эндотоксический шок при остром сепсисе, анафилактический шок при аллергии, декомпенсированный ацидоз при СД, интоксикации
Изменения эффективного внеклеточного объёма:	
– крово(плазмо)потеря	Профузное кровотечение, тяжёлые ожоги
– дегидратация	СПИД, холера, полиурия, аддисонический криз, гиперкальциемический криз, дефицит Na, неукротимая рвота (беременность, стеноз привратника)

Окончание табл. 26-1

– гипергидратация	ДН, непропорциональная секреция АДГ (опухоли, СПИД с поражением ЦНС, лекарства), псевдосиндром Барттера
– перераспределение эффективного внеклеточного объёма с развитием гиповолемии	перитонит, *crush*-синдром, панкреонекроз, гепаторенальный синдром, нефропатия беременных
Нарушение внутрипочечной гемодинамики	Старческая почка, СД, воздействие медикаментов, рентгеноконтрастных препаратов

Ренальная ОПН

Составляет 25–40% всех случаев ОПН. Основную роль в её патогенезе играют нарушение гломерулярной проницаемости с падением КФ, «утечка» фильтрата через повреждённую гломерулярную мембрану в интерстиций, внутрипочечная вазоконстрикция, внутриканальцевая обструкция с ростом внутриканальцевого давления. В 75% случаев ренальная ОПН вызвана острым канальцевым некрозом (ОКН) — ишемическим, нефротоксическим.

- *Ишемический острый канальцевый некроз* наблюдают в два раза чаще, чем нефротоксический ОКН, как неблагоприятный исход преренальной ОПН. Важную роль в генезе вазоконстрикции при ишемическом ОКН играет гиперсекреция эндотелина-1. Пусковой механизм ишемической ОПН — повреждение цитоскелета клеток канальцевого эпителия. За счёт утраты полярности с транслокацией фермента Na^+, K^+-АТФазы на апикальную мембрану нарушаются процессы канальцевой реабсорбции. Утрата связи клеток с базальной мембраной приводит к отслойке эпителия проксимальных канальцев. Нарастающие при ишемии дефицит АТФ, гиперпродукция NO и свободных радикалов с повышением мембранной проницаемости с внутриклеточной аккумуляцией кальция — основные причины апоптоза, а затем и некроза эпителия. После восстановления кровотока (реперфузии) в почке, длительно находившейся в состоянии тепловой ишемии, развивается синдром ишемии-реперфузии (табл. 26-2). Патогенез синдрома связан с оксидативным стрессом, экспрессией моноцитарного хемоаттрактантного протеина, адгезивных молекул, гиперпродукцией лейкоцитами провоспалительных цитокинов и свободных радикалов. Это приводит к инфильтрации интерстициальной ткани почек моноцитами и макрофагами и дальнейшему замедлению КФ с исходом в ишемический ОКН, а в тяжёлых случаях — в билатеральный кортикальный некроз.
- *Нефротоксический острый канальцевый некроз.* Из промышленных нефротоксинов известны соли тяжёлых металлов (ртути, хрома, урана, золота, свинца, платины), бария, мышьяка, висмута, а из бытовых — суррогаты алкоголя (гликоли, метанол, дихлорэтан, четырёххлористый углерод), лекарственные препараты — антибиотики, НПВС. Аминогликозидные антибиотики воздействуют на фосфолипиды клеточных мембран, что ведёт к высвобождению лизосомальных ферментов, нарушению синтеза АТФ в митохондриях и генерации свободных радикалов.

Таблица 26-2. Ренальная ОПН: механизмы патогенеза, этиология

Патогенетические механизмы	Причины
Острый канальцевый некроз (ОКН):	
– ишемический	Длительный коллапс, кома, острый сепсис
– нефротоксический	Промышленные токсины, лекарства, суррогаты алкоголя, фитотоксины, микотоксины
Синдром ишемии-реперфузии	Длительная тепловая ишемия почек, аневризма супраренальных отделов аорты, острый тромбоз почечных артерий
Внутриканальцевая обструкция:	
– патологическими цилиндрами	Рабдомиолиз, гемолиз, миеломная болезнь
– кристаллами	Подагра, синдром лизиса опухоли, гликоли, лекарства
Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)	Аллергический (лекарственный), инфекционный (хантавирус, CMV, вирусы герпеса, полиомы, лептоспироз, легионеллёз, микоплазмоз, иерсиниоз), идиопатический (ОТИН-увеит)
Пиелонефрит	Апостематозный, эмфизематозный, уросепсис
Некротический папиллит	Анальгетическая нефропатия, ДН
Билатеральный кортикальный некроз	Острый сепсис, анафилактический шок, послеродовой ГУС
Быстропрогрессирующий нефрит	Первичный БПГН, при васкулитах, СКВ, персистирующих инфекциях: ПИЭ, СПИДе, HCV, малярии, шистосомозе, при наркомании
Поражения почечных сосудов	Злокачественная гипертензия, васкулиты, склеродермическая почка, ИБП, антифосфолипидный синдром, тромбоз почечных вен
Тромботические микроангиопатии	ТТП, гемолитико-уремический синдром, HELLP*-синдром, острый жировой гепатоз беременных

* HELLP — hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

Билатеральный кортикальный некроз — одна из наиболее тяжёлых форм ОПН с гиперкатаболизмом. Часто приводит к необратимой анурии.

Некроз почечных сосочков вызван острым нарушением кровоснабжения почечных пирамид. Чаще характеризуется обратимой постренальной ОПН. При тотальном поражении (гнойный пиелонефрит) ведёт к необратимой ОПН.

Внутриканальцевая обструкция — типичный признак миеломной болезни, рабдомиолиза (нетравматического или *crush*-синдрома).

Среди механизмов ОПН при рабдомиолизе выделяют внутриканальцевую обструкцию миоглобиновыми цилиндрами, афферентную вазоконстрикцию и токсическое влияние продуктов рабдомиолиза: гемсодержащих

белков и свободного железа. Обструкция канальцев кристаллами вызвана гликолями, лекарствами (сульфаниламидами), подагрой — острая мочекислая нефропатия. Последняя при подагре может сочетаться с постренальной ОПН (обструкцией уратами мочевых путей), а при отравлении гликолями — с кортикальным некрозом.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) обусловлен лекарственной (аллергической) или инфекционной этиологией. ОТИН бактериальной или вирусной этиологии (при лептоспирозе, иерсиниозе, геморрагической лихорадке) характеризуется эпидемическим характером заболеваемости и высокой смертностью.

Быстропрогрессирующий нефрит (БПГН). Морфологически чаще всего экстракапиллярный. Служит причиной необратимой ОПН. БПГН необходимо дифференцировать от ОПН сосудистого генеза:

- гемолитико-уремического синдрома (ГУС);
- ТТП;
- злокачественной гипертонической болезни;
- ИБП;
- системной склеродермии;
- первичного антифосфолипидного синдрома.

Из других нефритогенных факторов, индуцирующих БПГН или ОТИН, выделяют двуокись германия, микотоксины, фитотоксины.

Постренальная ОПН

Составляет в структуре ОПН 5%, однако у лиц старше 60 лет её частота значительно выше — за счёт урологических и онкологических заболеваний с обструкцией мочевых путей. Реже ОПН обусловлена ретроперитонеальным фиброзом, быстро растущей забрюшинной опухолью. ОПН вследствие острого нарушения оттока мочи из мочевого пузыря — наиболее частая причина анурии в старческом возрасте, у неврологических больных и у больных СД (табл. 26-3).

Более редкие причины постренальной ОПН — стриктуры уретры, мочеполовой шистосомоз, а также шеечный цистит с инфравезикальной обструкцией.

Таблица 26-3. Постренальная ОПН: механизмы и причины

Патогенетические механизмы	Причины
Поражение мочеточников:	
– обструкция	Литиаз, кровотечение, некротический папиллит
– сдавление	Забрюшинный фиброз, опухоли
Поражение мочевого пузыря	Аденома, рак простаты, инфравезикальная обструкция, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при диабете, заболевания спинного мозга, туберкулёз, мочеполовой шистосомоз
Стриктура уретры	Посттравматическая, воспалительная (гонорея, синдром Рейтера)

Полиорганная недостаточность

Наблюдают у 2–5% госпитальных больных и у 30% пациентов блока интенсивной терапии. Отличается наиболее высокой смертностью, достигающей 80–90%. Представляет собой сочетание преренальной или ренальной ОПН с дыхательной, сердечной, печёночной недостаточностью, а также энцефалопатией с отёком мозга.

Полиорганная недостаточность типична для острого сепсиса и тяжёлого *crush*-синдрома.

- При остром сепсисе (грамотрицательном, стрептококковом, стафилококковом, грибковом) в крови происходит накопление эндотоксина. Последний, помимо системного вазодилатирующего и повреждающего эндотелий действия, активирует гиперпродукцию NO, цитокинов, лейкотриенов. Это ведёт к формированию преренальной ОПН, присоединению лёгочной вазоконстрикции с острым респираторным дистресс-синдромом, острой печёночной недостаточности, молочнокислому ацидозу, ДВС-синдрому.
- При *crush*-синдроме выраженная плазмопотеря с переходом от 10 до 15 л жидкости в поражённую конечность (третье пространство) приводит к критическим нарушениям центральной и почечной гемодинамики (табл. 26-4). Кроме того, лейкоциты, накапливающиеся в повреждённых мышцах, индуцируют синтез свободных радикалов и NO-синтазы, усугубляющих сосудистую, сердечную и почечную недостаточность. К общетоксическим факторам, ведущим к полиорганной недостаточности при *crush*-синдроме, относят калий, гистамин, кинины, лактат, тромбопластин, поступающие из некротизированных мышц, а также эндотоксин *E.coli*. Эндотоксин может поступать в кровь через ишемизированную стенку ЖКТ (*crush*-синдром, портальный ЦП, панкреонекроз, ожоговая болезнь).

Таблица 26-4. Полиорганная недостаточность: причины, патогенез

Заболевания	Факторы, вызывающие ОПН и полиорганное поражение	Причины ОПН
Острый сепсис	Эндотоксический шок, ДВС-синдром, гиперпродукция цитокинов	Преренальная ОПН, ишемический ОКН, кортикальный некроз
Алкогольный цирроз печени	Острая гиповолемия, эндотоксический шок	Гепаторенальный синдром, ишемический ОКН
Crush-синдром	Острая гиповолемия, продукты рабдомиолиза, эндотоксинемия	Внутриканальцевая обструкция, ишемический ОКН
СПИД	Дегидратация, ВИЧ-нефропатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, острый сепсис	Преренальная ОПН, БПГН, злокачественная гипертензия, апостематоз, ОКН

Окончание табл. 26-4

Кишечные инфекции	Веротоксин + ГУС, Shiga-токсин + ГУС	Злокачественная гипертензия, кортикальный некроз
Тропическая малярия	Дегидратация, продукты гемолиза, рабдомиолиза, ДВС-синдром	Преренальная ОПН, внутриканальцевая обструкция, ОГН, БПГН
Нефропатия беременных, преэклампсия	HELLP-синдром, послеродовой ГУС, ДВС-синдром	Ишемический ОКН, злокачественная гипертензия, кортикальный некроз
СКВ, синдром Гудпасчера, системные васкулиты	Антинуклеарный фактор, АТ к ДНК, кардиолипину, БМК; ANCA, ДВС-синдром	БПГН, злокачественная гипертензия, тромбозы почечных артерий

- При позднем токсикозе беременных полиорганная недостаточность обусловлена послеродовым ГУС, HELLP-синдромом, ДВС.
- При СПИДе полиорганная недостаточность развивается при генерализованной инфекции с тяжёлыми водно-электролитными нарушениями и при ТТП.
- Системные заболевания соединительной ткани приводят к полиорганной недостаточности за счёт иммуновоспалительного поражения органов-мишеней и сосудов.

Госпитальная ОПН

Госпитальная ОПН развивается у хронических стационарных больных как осложнение основного заболевания или как побочный эффект его лечения. Может быть индуцирована лекарствами, послеоперационными осложнениями, водно-электролитными и гемодинамическими нарушениями, а также нетравматическим рабдомиолизом. В связи с этим госпитальная ОПН служит динамичной формой, отражающей изменения структуры заболеваемости и основные тенденции развития новых методов лечения. Диагностируемое за последние 20 лет увеличение частоты госпитальной ОПН объясняется ростом заболеваемости внутрибольничным сепсисом, вирусными гепатитами, ИНСД, «старением» населения, возникновением новых болезней (СПИД, посттрансплантационные болезни), а также новых нефротоксичных и аллергизирующих медикаментов. Если в 70-е годы основной причиной острого сепсиса были грамотрицательные бактерии (*E. coli*), то за последние 20 лет в три раза увеличился удельный вес стафилококкового и кандидозного сепсиса. Это обусловлено всё более широким применением катетеризации центральных вен и гемодиализа. Значение синдрома ишемии–реперфузии резко возросло за счёт увеличения трансплантационной активности. При этом ОПН с отсроченной функцией трансплантата развивается в 30–40% случаев пересадки трупной донорской почки, в 10% случаев функция трансплантата не восстанавливается. Данный синдром не только вызывает раннюю ОПН, но и влияет на отдалённые результаты пересадки почки. Тяжесть ОПН при синдроме ишемии–реперфузии коррелирует с риском хронического отторжения, часто необратимого (см. главу «Трансплантация почки»). ОПН после пересадки сердца, печени отличается наиболее высокой смертностью (табл. 26-5).

Таблица 26-5. Структура госпитальной ОПН

Виды госпитальной ОПН	Удельный вес, %	Смертность, %
Преренальная: – при дегидратации – при гипергидратации – при острой сосудистой недостаточности – при хронической сердечной недостаточности	40	10–15
Ренальная:		
– лекарственная	15–20	20
– рентгеноконтрастная	10	15–20
– послеоперационная:	10	3–5
✧ при коронарной ангиопластике		1–2
✧ при пересадке печени		20–30
✧ при пересадке сердца		30–40
– при остром сепсисе	8–10	70–80
– при СПИДе	4–6	30–40
– при нетравм. рабдомиолизе	2–3	20–25
– при ишемической болезни почек	3–5	50–60
– при гепаторенальном синдроме	2	60–70

С другой стороны, госпитальную ОПН рассматривают как независимый фактор неблагоприятного прогноза. Даже умеренно выраженное преходящее уменьшение скорости КФ приводит к статистически достоверному увеличению общей смертности стационарных больных. При этом прослежена прямая зависимость между тяжестью госпитальной ОПН (величина прироста креатинина крови) и динамикой общей смертности стационарных больных.

В группы риска развития госпитальной ОПН относят новорождённых, беременных с поздним токсикозом, лиц старческого возраста, больных СПИДом, алкоголизмом, подагрой, наркоманией, обструктивными нефропатиями, перенесших операции на сердце и крупных сосудах, а также лиц, страдающих заболеваниями, нарушающими ауторегуляцию почечного кровотока. К последним относят диабет, распространённый атеросклероз, начальную стадию ХПН, портальный ЦП, тяжёлый НС, хроническую сердечную недостаточность, гиповолемию, гипонатриемию, бактериемию, билатеральный стеноз почечных артерий, поликистоз, а также больных с пересаженной или единственной функционирующей почкой.

Преренальная ОПН преобладает среди других форм госпитальной ОПН. Её типичные причины (дегидратация с острой гиповолемией, острая сосудистая недостаточность, ХСН) особенно часты при генерализованном атеросклерозе и внутрибольничных инфекциях.

ДН с гиперосмолярностью за счёт гипергликемии и ХПН, а также СПИД с поражением нервной системы и ряд онкологических заболеваний с не-

пропорциональной секрецией АДГ часто осложнены гиперволемической гипергидратацией. При этом ОПН развивается под влиянием неконтролируемой объём–Na-зависимой гипертензии, острой левожелудочковой недостаточности или диффузного интерстициального отёка почечной ткани.

При ХСН, тяжёлом НС, портальном циррозе, нефропатии беременных в основе ОПН лежит гиповолемическая гипергидратация за счёт перехода воды из сосудистого русла в интерстиций. Острая гиповолемия с гипоосмолярностью индуцирует почечную афферентную вазоконстрикцию, снижение скорости КФ. При этом салуретики могут спровоцировать критическую гиповолемию с усугублением преренальной ОПН и гепаторенального синдрома. Систематическое применение при ХСН петлевых диуретиков может осложниться ОПН вследствие хронической активации РААС (псевдосиндром Барттера), острой мочекислой нефропатии, калийпенической нефропатии, а также нефрокальциноза мозгового слоя почек.

Нередкая причина преренальной ОПН — гиперкальциемический криз (саркоидоз, онкологические заболевания, СПИД).

В блоке интенсивной терапии большую опасность представляет синдром гипокальциемии. Резкое уменьшение уровня Са при ОПН, вызванное гиперпродукцией ПТГ и связыванием Са в некротизированных тканях (рабдомиолиз, панкреонекроз), негативно влияет на сократимость миокарда, сердечный ритм и ОПСС. Значительное замедление клубочкового кровотока могут спровоцировать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (прежде всего у больных с ИБП), периферические вазодилататоры, неселективные β-блокаторы и НПВС у больных диабетом с автономной нейропатией, синдромом гипоренинемического гипоальдостеронизма, а также ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус) при трансплантации почки.

Причиной **ренальной госпитальной ОПН** особенно часто (до 30% случаев) выступает ОКН, вызванный рентгеноконтрастными и ЛС (см. табл. 26-5).

- Рентгеноконтрастную нефропатию в настоящее время наблюдают у каждого 10-го больного с госпитальной ОПН. Одновременно с переходом на усовершенствованные, менее токсичные рентгеноконтрастные препараты существенно расширены показания к исследованиям, значительно чаще стали применять внутриартериальное контрастирование (ангиографию, коронарографию). Перечисленные методы особенно часто осложнены нефропатией (80% всех случаев ОПН при исследованиях). Проведение таких исследований при диабете связано с высоким риском развития необратимой ОПН.
- Наряду с лидирующими по нефротоксичности аминогликозидными антибиотиками (30%) всё чаще ОКН индуцируется синтетическими пенициллинами широкого спектра, монобактамами, карбапенемами (10–12%), триметопримом (10%), амфотерицином В (10%), а также НПВС (до 20%). В целом ненаркотические анальгетики и НПВС занимают 2-е место по нефротоксичности после антибиотиков, поражают все возрастные категории населения: от детей (синдром Рейе) до взрослых лиц (анальгетическая нефропатия, опухоли лоханки и мочевого пузыря). Анальгетики особенно опасны в старческом возрасте, а также при диабете. Лекарственный аллергический ОТИН в последнее

время наблюдают всё чаще. Для вызванного лактамными антибиотиками ОТИН характерны экстраренальные симптомы аллергии и быстрая полная обратимость. При ОТИН, индуцированном анальгетиками (НПВС), часто формируется НС и отмечается более тяжёлое течение с медленным, нередко неполным обратным развитием ОПН. Более неблагоприятный прогноз объясняют тем, что НПВС, помимо ОТИН, вызывают развитие ОКН, некротического папиллита, мочекислой нефропатии.

Опосредованным нефротоксическим действием обладают лекарства, вызывающие нетравматический рабдомиолиз, внутрисосудистый гемолиз, острый токсический (аутоиммунный) гепатит.

- Рабдомиолиз, вызванный статинами (фибратами), нейролептиками (злокачественный нейролептический синдром), барбитуратами, героином, кокаином, химиопрепаратами (зидовудином, пентамидином, триметоприм, амфотерицином В), следует дифференцировать от:
  - миоренального синдрома вследствие тяжёлых метаболических нарушений у больных с длительным течением заболевания (критическое падение уровня фосфатов, калия крови, гипертермия, эклампсия, астматический статус);
  - энтеровирусной эпидемической миалгии (вирус Коксаки, *ECHO*-вирус);
  - аутоиммунного полимиозита;
  - пароксизмальной миоглобинурии за счёт генетических дефектов (дефицит мышечной фосфорилазы, карнитинпальмитоилтрансферазы).
- Токсический (аутоиммунный) гепатит с печёночно-почечной недостаточностью может быть вызван природными тетрациклинами, азатиоприном, аллопуринолом, гормональными препаратами (андрогены, эстрогены), противотуберкулёзными (изониазид) и противоопухолевыми препаратами.

Тяжёлое иммунодефицитное состояние (СПИД, посттрансплантационная иммунодепрессия) часто осложнено вирусными поражениями печени, приобретающими фульминантное течение с приоединением ОПН. Поэтому важно различать острый лекарственный гепатит, фульминантный вирусный гепатит (суперинфекция HDV, HCV, холестатический гепатит, CMV-гепатит) и гепаторенальный синдром, крайне неблагоприятный прогностически. Гепаторенальный синдром характерен для алкогольного портального цирроза печени, развивается после интенсивной диуретической терапии, парацентеза, применения НПВС, антигипертензивных средств.

Синдром лизиса опухоли — опасное осложнение химиотерапии опухолей. Он обусловлен сочетанием гиперфосфатемии, гиперкалиемии, гипокальциемии с критической гиперурикемией и развитием острой мочекислой нефропатии, нефрокальциноза. При сочетании химио- и лучевой терапии следует отличать синдром лизиса опухоли от острого радиационного нефрита.

Более редкие причины тяжёлой (часто необратимой) ренальной госпитальной ОПН:

- быстропрогрессирующий нефрит (СПИД, ПИЭ, криопродуцирующие лимфомы);
- ИБП;

- гнойный пиелонефрит (уросепсис);
- гемолитико-уремический синдром (ГУС);
- ТТП.

Более тяжёлое течение БПГН в рамках ВИЧ-инфекции (ВИЧ-нефропатии), малярии, ПИЭ обусловлено частыми эпизодами дегидратации (за счёт лихорадки, диареи) и нефротоксичным действием массивной химиотерапии («хининовый» гемолиз, рабдомиолиз после приёма зидовудина, лекарственный ОКН). Кроме того, ОПН при активном ПИЭ с системными симптомами иногда вызвана не только БПГН, но и эмболическими инфарктами почек.

При ИБП факторами, провоцирующими эмболизацию почек кристаллами холестерина, выступают терапия антикоагулянтами, рентгеноконтрастная ангиография, коронарография, операции на супраренальных отделах аорты.

Лекарственный ГУС (циклоспорин, митомицин) наблюдают редко. В то же время по мере распространения эпидемии СПИДа и внутрибольничного сепсиса растёт частота ВИЧ-обусловленной ТТП и сочетанного с сепсисом ГУС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют ОПН при множественной травме (массивных ожогах, *crush*-синдроме), госпитальную ОПН, а также акушерско-гинекологическую ОПН.

По механизмам различают изолированную ОПН (преренальную, ренальную и постренальную) и ОПН в рамках полиорганной недостаточности.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Картина ОПН складывается из начальных признаков и последовательно развивающихся симптомов острых нарушений гомеостаза, а затем — симптомов восстановления функции почек. В связи с этим говорят о циклическом течении ОПН с выделением стадий: начальной, олигурической (анурической), восстановления диуреза, полного выздоровления (выздоровления с дефектом).

- **Начальная стадия ОПН** иногда манифестирует с клинических симптомов, отражающих этиологию ОПН. Поэтому клинический и эпидемиологический анализ этой стадии важен для профилактики и ранней этиологической и патогенетической терапии ОПН.
  - Предположить ОПН можно при затянувшейся почечной колике, длительном коллапсе, дегидратации (с потерей 7–10% массы тела), острой гиповолемии.
  - Симптомы уменьшения ОЦК: ортостатическая гипотония, тахикардия, резкая слабость, тошнота, рвота, «холодный» цианоз, гипотермия, гемоконцентрация. Предвестники гепаторенального синдрома при декомпенсированном алкогольном ЦП — артериальная гипотония и гипонатриемия с нарастанием асцита и желтухи, снижением натрийуреза и ответа на водную нагрузку.

- При хлоропривной уремии с потерей жидкости через ЖКТ также часто обнаруживают гипонатриемию вместе с гипохлоремией и алкалозом.
- При *crush*-синдроме на фоне отёка поражённой конечности быстро развиваются коллапс, острая энцефалопатия и критическая гиперкалиемия, которая часто предшествует ОПН и иногда приводит к смерти от остановки сердца.
- Злокачественный нейролептический синдром представлен лихорадкой с отёком и ригидностью мышц, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, снижением АД.
- При сепсисе вслед за высокой лихорадкой наступает не поддающееся коррекции снижение АД (эндотоксический шок), ассоциированное с острой дыхательной недостаточностью (РДС-синдром) и ДВС-синдромом. Преренальная ОПН при сепсисе с эндотоксическим шоком малообратима, так как трансформируется в ишемический ОКН или, при ДВС-синдроме, в кортикальный некроз и полиорганную недостаточность.
- При хантавирусном ОТИН к общей интоксикации с лихорадкой быстро присоединяются тромбоцитопеническая пурпура, люмбалгии, неукротимая рвота с дегидратацией и гиповолемическим шоком, гематурия, протеинурия.
- Предвестником ОПН иногда выступает тяжёлая гипертензия.
  Риск скорого развития ОПН высок при узелковом периартериите и системной склеродермии в связи с присоединением неконтролируемой гипертензии.
  Присоединение к инфекционной диарее, СПИДу неконтролируемой гипертензии с микроангиопатической анемией и острой энцефалопатией позволяет предположить ГУС (ТТП) с быстрым формированием малообратимой ОПН. В том случае, если при тяжёлом атеросклерозе после ангиографии или операции на супраренальных отделах аорты остро развивается неконтролируемая гипертензия с сетчатым ливедо, гангреной пальцев ног, абдоминальным синдромом, лихорадкой и гематурией; вероятен диагноз ИБП с перспективой быстрого развития ОПН.
  Предполагать развитие БПГН при остром нефрите, СКВ и геморрагическом васкулите следует в тех случаях, когда НС сопровождается тяжёлой гипертензией. Вероятность развития БПГН велика при формировании почечно-лёгочного синдрома с лёгочным кровотечением и тяжёлой анемией (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера).
- Диагноз лекарственного ОТИН вероятен при развитии у больного, получающего антибиотики лактамной структуры, острых кожных симптомов аллергии, эозинофилии, лихорадки, гематурии и протеинурии без повышения АД.
- Аминогликозидный ОКН также манифестирует минимальной протеинурией и микрогематурией при отсутствии гипертензии и сопровождается ранним снижением слуха и тяжёлыми вестибулярными нарушениями.

- При «циклоспориновой» острой нефротоксичности замедление КФ сочетается с нарастающей гипертензией, гиперкалиемией, гиперурикемией и острой энцефалопатией.

■ **Олигурическая стадия ОПН.**

- Олигурия — самый частый симптом ОПН. Анурию наблюдают в 3–10% случаев ОПН, нередко она быстро осложняется периферическими и полостными отёками, отёком лёгких, мозга.
- Клинические признаки азотемии — анорексия, уремический перикардит, запах аммиака изо рта. О гиперкатаболической, наиболее тяжёлой форме ОПН свидетельствует ежесуточный прирост мочевины крови более чем на 30 мг/дл, креатинина — более чем на 1–2 мг/дл, а калия крови — более чем на 0,5 мэкв/л. В то же время выраженная азотемия не всегда отражает тяжесть ОПН. Так, заниженные показатели мочевины крови свойственны тяжёлым заболеваниям печени. Невысокие цифры креатинина крови характерны для кахексии.
- Уровень мочевой кислоты крови коррелирует с концентрацией мочевины крови в большинстве случаев ОПН, за исключением острой мочекислой нефропатии, когда гиперурикемия опережает рост мочевины и креатинина и достигает критических цифр, нередко осложняясь острым подагрическим артритом.
- Гиперкалиемия наступает как за счёт уменьшения скорости КФ и гиперкатаболизма, так и вследствие снижения канальцевой секреции калия, под влиянием медикаментов, угнетающих секрецию альдостерона, а также за счёт сопутствующей ОПН острой надпочечниковой недостаточности. При гиперкатаболической ОПН риск смерти от быстро нарастающей гиперкалиемии особенно высок. Критическая гиперкалиемия приводит к аритмиям, острой дыхательной недостаточности, энцефалопатии.
- Для ОПН типичен метаболический ацидоз, осложняющийся при уремическом отёке лёгких респираторным ацидозом (за счёт гиповентиляции). Декомпенсированный ацидоз угнетает функцию ЦНС, сердца (снижая выброс и индуцируя аритмии), вызывает коллапс за счёт падения ОПСС и снижение кровотока в печени. В то же время ОПН может дебютировать тяжёлым алкалозом — метаболическим (при дегидратации за счёт профузной рвоты, при гиперкальциемическом кризе) или респираторным (при эндотоксическом шоке, отравлении салицилатами, гепаторенальном синдроме). Характерен некардиогенный отёк лёгких, причинами которого могут быть уремическое «водяное лёгкое», РДС-синдром, ханталёгочный синдром (см. главу «Ургентные состояния в нефрологии»).
- Профузные желудочно-кишечные кровотечения осложняют течение ОПН у 10–30% больных. Они вызваны ишемией слизистой, эрозивным гастритом, энтероколитом на фоне дисфункции тромбоцитов и ДВС-синдрома.
- Острые инфекции. Активизация условно-патогенной флоры: бактериальной, грибковой — на фоне тяжёлого уремического иммунодефицита развивается более чем у половины больных и существенно ухудшает прогноз ОПН, так как усугубляет гиперкатаболизм, гиперкалиемию, метаболический ацидоз.

Типично поражение лёгких, мочевых путей, брюшной полости, характерны стоматит, паротит, инфицирование операционных ран. Генерализованные инфекции с септицемией, острым бактериальным эндокардитом, перитонитом, кандидозным сепсисом развиваются в 30% случаев гиперкатаболической ОПН и часто выступают причиной смерти.

- **Стадия восстановления диуреза (полиурическая).**
  - Полиурическая стадия характеризуется нормализацией диуреза и функции почек в целом, снижением протеинурии и постепенным развитием полиурии.
  - Полиурия, обычно сохраняющаяся 3–4 нед, иногда вызывает дегидратацию и электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия). При быстрой компенсации метаболического ацидоза гипокальциемия приводит к тетании, бронхоспазму, ларингоспазму. Полиурия при хантавирусном ОТИН нередко осложнена спонтанным разрывом почки. При этом наблюдают нарастающую анемию, интенсивные боли в пояснице с тяжёлым гипертоническим кризом и приступом эклампсии.
  - Нередко обнаруживают признаки ИМП.

Лабораторные исследования

- Замедление скорости КФ.
- Биохимический анализ крови: увеличение содержания азотистых шлаков (мочевина, креатинин), калия, мочевой кислоты.

Инструментальные исследования

Используют УЗИ и динамическую сцинтиграфию почек, хромоцистоскопию, цифровую (субтракционную) внутривенную урографию, компьютерную томографию, антеградную пиелографию.

Дифференциальная диагностика

- Для дифференциальной диагностики анурии следует подтвердить отсутствие мочи в мочевом пузыре с помощью УЗИ или катетеризации мочевого пузыря.
- Для обнаружения обструкции мочевых путей в первую очередь применяют УЗИ и динамическую нефросцинтиграфию. Затем в стационаре для верификации обструкции используют хромоцистоскопию, цифровую (субтракционную) внутривенную урографию, компьютерную томографию, антеградную пиелографию.
- Для исключения окклюзии почечной артерии показаны УЗДГ, почечная рентгеноконтрастная ангиография.
- В разграничении преренальной и ренальной ОПН (табл. 26-6) информативны лабораторные тесты, измерение внутрипочечного резистивного индекса с помощью УЗДГ, а также исследование ответа на острое увеличение ОЦК (инфузию гипотонического раствора NaCl, маннитола).
- Дифференциальная диагностика эндотоксического шока или ОТИН инфекционной этиологии с лекарственной ОПН (ОТИН, ОКН). Об инфекционной этиологии ОПН свидетельствуют данные эпидемиологического анамнеза, выраженность общей интоксикации и лихорадки, высокие темпы прироста мочевины крови, обнаружение в крови эндотоксина, нарастающего титра АТ к нефритогенным возбудителям.

Таблица 26-6. Принципы дифференциальной диагностики преренальной и ренальной ОПН

Признаки	Преренальная ОПН	Ренальная ОПН (ОКН)
Мочевой синдром	Отсутствует (минимальный)	Выраженный
U/P по осмолярности	2–2,5	<1,2
Максимальная относительная плотность мочи	>1012	<1010
U/P по мочевине	15–20	<10
FE-Na (%)[1]	<1,0	>2,0
Ответ на увеличение ОЦК[2]	Положительный	Отрицательный
Тест с манитолом[3]	Положительный	Отрицательный
Резистивный индекс	<0,75	>0,9

[1] FE-Na — экскретируемая фракция натрия.
[2] Увеличение диуреза и КФ в ответ на внутривенное введение 500–1000 мл 0,45% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.
[3] В течение 3–5 мин вводят 20% раствор маннитола, 1,5 мл/кг внутривенно. Если через 1 ч диурез достигает 50 мл/ч, вводят ещё 50 мл в течение 3 мин. Если после этого диурез превышает 50 мл/ч, то ОКН маловероятен.

- В пользу диагноза лекарственного ОТИН свидетельствуют кожные симптомы аллергии, эозинофилия и повышение в крови уровня IgE, обнаружение сенсибилизации Т-лимфоцитов к лекарственным антигенам, увеличение экскреции с мочой эозинофилов, лимфоцитов и β_2-микроглобулина. В разграничении ОКН и ОТИН решающее значение принадлежит биопсии почки.
- Для внутриканальцевой обструкции типично обнаружение в осадке мочи патологических цилиндров или кристаллов. Для установления причины обструкции необходимо уточнить состояние пуринового обмена, исключить рабдомиолиз, гемолиз, лекарственные кристаллурии и миеломную болезнь.
- При ОПН, ассоциированной с НС, неконтролируемой гипертензией, пурпурой, лёгочным синдромом, а также при ренальной ОПН неустановленной этиологии необходимо исключить БПГН или некротизирующий васкулит. Для этого используют иммунологические, бактериологические и вирусологические методы, а также биопсию почки.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы наблюдения — мониторинг массы тела, диуреза, ОЦК, АД, уровня Hb, центрального венозного давления, степени гидратации и венозного полнокровия лёгочной ткани, уровня мочевины, креатинина, калия и натрия крови, КОС. Суточное количество жидкости, вводимой внутрь и парентерально, следует сопоставлять с потерями (с мочой, рвотой, диареей).

Следует назначать безбелковую, низкокалиевую и калорийную (2500 ккал/сут) диету.

Консервативное лечение показано при преренальной ОПН, ОТИН, а также при БПГН (первичном и в рамках системных васкулитов).

Этиологическую терапию проводят антибиотиками и противовирусными препаратами при ОТИН инфекционной этиологии, пиелонефрите, остром сепсисе. К этиологической относят также химиотерапию миеломной нефропатии, удаление экзонефротоксинов экстракорпоральными методами (с помощью плазмафереза, гемосорбции, гемофильтрации).

Патогенетическая терапия

- Коррекция дегидратации, гиповолемии, сосудистого коллапса — основной метод лечения преренальной ОПН. В зависимости от вида дегидратации вводят внутривенно изотонический или гипотонический (0,45%) раствор натрия хлорида с 5% раствором декстрозы в объёме, определяемом степенью потери жидкости и тяжестью дефицита натрия. При дегидратации, сопровождающейся дефицитом хлоридов (хлоропривной уремии), дополнительно вводят внутривенно 1/5 Н раствора HCl в 5% декстрозе. Стабилизируют АД (допамином, фенилэфрином, глюкокортикоидами) и, при эндотоксическом шоке, нормализуют сердечный выброс (допамином, добутамином, сердечными гликозидами). При гепаторенальном синдроме показана инфузия кристаллоидов и альбумина с низкими дозами допамина, простациклином; используют спиронолактон, реинфузию концентрированной асцитической жидкости, имплантацию портакавального шунта, специальные методы ГД, пересадку печени (последний метод наиболее эффективен).
- Главная цель лечения постренальной (обструктивной) ОПН — восстановление нормального пассажа мочи. Назначение антибиотиков до устранения обструкции противопоказано. Для устранения обструкции используют трансуретральную катетеризацию, эпицистостомию, ударно-волновую литотрипсию и литолиз цитратными смесями (см. главу «Мочекаменная болезнь»). При тяжёлом обострении подагры, когда постренальная ОПН обусловлена острой мочекислой нефропатией, восстановление проходимости мочевых путей следует осуществить до начала гидратационно-ощелачивающей и диуретической терапии.
- Коррекция нефротоксических обменных нарушений. Для лечения внутриканальцевой обструкции (при острой мочекислой нефропатии, рабдомиолизе, гемолизе) применяют интенсивную ощелачивающую инфузионную терапию, включающую раствор натрия хлорида, натрия гидрокарбоната и декстрозы, фуросемид, маннитол, при показаниях — аллопуринол.
- Для купирования гиперкальциемического криза вводят внутривенно большие объёмы физиологического раствора и фуросемид (до 1000 мг/сут), а также глюкокортикоиды, кальцитонин (миакальцик®), антигипертензивные препараты. При первичном гиперпаратиреозе необходима срочная аденомэктомия.
- Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, циклофосфамид, плазмаферез) необходима при лекарственном ОТИН и БПГН.
- Коррекция «злокачественной» гипертензии показана при ГУС, ТТП, ИБП. При этом используют консервативные (фармакотерапию) и экстракорпоральные (плазмаферез, гемофильтрацию) методы. При ИБП применяют также хирургические методы лечения реноваскулярной ги-

пертензии: ангиопластику почечной артерии, стентирование, нефрэктомию.

Коррекция гиперкалиемии и ацидоза — см. главу «Ургентные состояния в нефрологии».

Активное лечение острой почечной недостаточности

Основано на применении диализных методов, наиболее эффективных в лечении тяжёлой ренальной ОПН. Диализное лечение ОПН проводят при изолированной ренальной ОПН методами гемодиализа или перитонеального диализа.

Диализную терапию начинают немедленно при:

- ренальной ОПН с гиперкатаболизмом;
- концентрации мочевины крови более 200 мг/дл, креатинина — более 8 мг/дл;
- анурии с гипергидратацией, угрожающей отёком лёгких, мозга;
- при неконтролируемой консервативно гиперкалиемии;
- декомпенсированном метаболическом ацидозе;
- уремической энцефалопатии (прекоме).

К диализу переходят на 2–3-й день неэффективной консервативной терапии некатаболической ОПН.

В зависимости от особенностей полиорганного поражения специальные диализные методы (постоянную вено-венозную гемодиафильтрацию) комбинируют с искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ), внутриаортальной баллонной контрапульсацией, плазмаферезом, гемосорбцией, гемофильтрацией. При ГРС и острой печёночно-почечной недостаточности с эффектом используют метод альбуминопосредованной ГДФ (MARS).

ПРОФИЛАКТИКА

У больных из групп риска следует избегать резкого снижения АД и ОЦК, длительного использования центрального венозного катетера, применения нефротоксичных медикаментов. Уменьшает риск аминогликозидного ОКН левокарнитин, увеличивает — сочетание аминогликозидных антибиотиков с петлевыми диуретиками, НПВС, циклоспорином.

Профилактика ИБП включает ограничение применения рентгеноконтрастной ангиографии (коронарография) у больных с выраженным атеросклерозом. В качестве менее инвазивной альтернативы используют исследования сосудов с помощью дуплексной эхографии, ЯМР-томографии, спиральной КТ. Наиболее надёжную профилактику ОПН перед рентгеноконтрастным обследованием даёт адекватная гидратация путём ведения внутрь или внутривенно 0,45% раствора натрия хлорида, 5% раствора декстрозы и 4% раствора натрия гидрокарбоната.

В качестве цитопротекторов ОПН рекомендуют низкие дозы допамина, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), антагонисты аденозина (теофиллин) и дипиридамол. Для профилактики послеоперационной ОПН используют допамин, маннитол и петлевые диуретики. Для уменьшения риска развития синдрома ишемии-реперфузии перспективны связывание свободных радикалов (рекомбинантной супероксиддисмутазой, дефероксамином, препаратами селена), левокарнитином. У онкологических больных перед химиотерапией эффективны внутривенная инфузия

1–1,5 л гипотонического раствора натрия хлорида с натрия гидрокарбонатом вместе с аллопуринолом (3–4 мг/кг, внутрь).

ПРОГНОЗ

Прогноз преренальной и постренальной ОПН более благоприятен; прогностически неблагоприятны ренальная ОПН с олигурией и особенно анурией, а также ОПН с выраженным гиперкатаболизмом, полиорганная недостаточность. Существенно ухудшают прогноз присоединение инфекций, старческий возраст. На прогноз влияют особенности нефротоксина: неблагоприятно отравление гликолями, метанолом, дихлорэтаном.

О необратимом течении следует думать, когда длительность анурии превысила 4 нед. Этот более редкий вариант течения ОПН наблюдают при билатеральном кортикальном некрозе, тотальном папиллярной некрозе, ГУС и ТТП, БПГН, некротизирующих васкулитах, ГРС.

В целом при ренальной ОПН полное выздоровление наступает в 35–40% случаев, частичное выздоровление (с дефектом) — в 10–15%. Летальность достигает 30–40%. Исход в ХПН с последующим переводом на регулярный гемодиализ бывает редко (1–3%).

При ДН, ОПН после использования рентгеноконтрастных средств и при ГЛПС частота хронизации достигает 10%.

Глава 27
Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН, хроническая уремия, сморщивание почки) — симптомокомплекс, обусловленный прогрессирующим склерозированием почечной паренхимы с гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного хронического заболевания почек.

Частота ХПН варьирует в различных странах в пределах 100–600 на 1 млн взрослого населения, при этом ежегодно регистрируют 50–100 новых случаев ХПН.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В этиологию ХПН всё больший вклад вносят эндокринные и сосудистые заболевания. Постоянно растёт процент больных с ДН, атеросклеротическим и гипертоническим нефроангиосклерозом среди всех больных, находящихся на хроническом диализе.

К заболеваниям, часто приводящим к ХПН, относят следующие.

- Воспалительные: ХГН, хронический пиелонефрит, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, некротизирующие васкулиты, геморрагический васкулит), туберкулёз, ВИЧ-нефропатия, HCV-нефрит, HBV-нефрит, малярийная нефропатия, шистосомная нефропатия.
- Метаболические и эндокринные: СД (ИЗСД, ИНСД), подагра, амилоидоз (AA, AL), идиопатическая гиперкальциурия, оксалоз, цистиноз.
- Сосудистые заболевания: злокачественная гипертензия, ИБП, гипертоническая болезнь.
- Наследственные и врождённые заболевания: поликистозная болезнь, сегментарная гипоплазия, синдром Альпорта, рефлюкс-нефропатия, нефронофтиз Фанкони, наследственный онихоартроз, болезнь Фабри.
- Обструктивные нефропатии: нефролитиаз, опухоли мочевой системы, гидронефроз, мочеполовой шистосомоз.
- Токсические и лекарственные нефропатии: анальгетическая, циклоспориновая, кокаиновая, героиновая, алкогольная, свинцовая, кадмиевая, радиационная, вызванная двуокисью германия.

Патогенез хронической почечной недостаточности

ХПН в первую очередь обусловлена нарушающей гомеостаз почечной задержкой воды и низкомолекулярных веществ. К наиболее важным нарушениям гомеостаза относят:

- гипергидратацию;
- задержку натрия;
- объём–Na^+-зависимую артериальную гипертензию;
- гиперкалиемию;
- гиперфосфатемию;
- гипермагниемию;
- метаболический ацидоз;
- азотемию с гиперурикемией.

Одновременно при ХПН происходит накопление уремических токсинов из фракций «средних молекул», вызывающих уремическую энцефалопатию и полинейропатию, а также β_2-микроглобулина, гликозилированных белков, многих цитокинов. В ответ на снижение фильтрационной функции с задержкой в организме натрия, калия, фосфора, H^+-ионов возрастает продукция альдостерона, антидиуретического (АДГ), натрийуретического и паратиреоидного (ПТГ) гормонов, приобретающих свойства уремических токсинов.

Сморщивание почечной паренхимы ведёт к дефициту эритропоэтина (эпоэтина), метаболитов витамина D_3, вазодепрессорных простагландинов и активации РААС почек, вследствие чего развиваются анемия, ренинзависимая гипертензия, уремический гиперпаратиреоз. Патогенез гипертензии при ХПН обусловлен также активацией симпатической нервной системы почек, накоплением уремических ингибиторов NO-синтетазы (асимметричный диметиларгинин) и дигоксинподобных метаболитов, а также резистентностью к инсулину и лептину. С уремической полинейропатией связывают отсутствие ночного снижения АД при почечной гипертензии. Другие симптомы ХПН, обусловленные уремическим гормональным дисбалансом, представлены в табл. 27-1.

Таблица 27-1. Симптомы ХПН, вызванные водно-электролитным и гормональным дисбалансом

Системы	Клинические признаки
Сердечно-сосудистая	Гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатия, ХСН, острый коронарный синдром
Эндотелиальная	Прогрессирующий системный атеросклероз
Кроветворение	Анемия, геморрагический синдром
Костная	Фиброзный остеит, остеомаляция
Желудочно-кишечная	Пептические язвы, ангиодисплазия слизистой ЖКТ, синдром мальабсорбции
Иммунная	Вирусо- и бактерионосительство, инфекционные и онкологические заболевания, дисбактериоз
Половая	Гипогонадизм, гинекомастия
Белковый обмен	Гиперкатаболизм, синдром *mal-nutrition**
Липидный обмен	Гиперлипидемия, оксидативный стресс
Углеводный обмен	Инсулинрезистентость, диабет *de novo*

* Mal-nutrition — синдром белково-энергетической недостаточности.

Сердечно-сосудистая патология занимает первое место среди причин смертности при ХПН.

- Уремическая кардиомиопатия, обусловленная гипертензией, представлена концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). При уремической кардиомиопатии, вызванной объёмной перегрузкой (гиперволемия, анемия), развивается эксцентрическая ГЛЖ с его неуклонной постепенной дилатацией. Выраженная уремическая кардиомиопатия характеризуется систолической или диастолической дисфункцией с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Прогрессирование атеросклероза при ХПН вызвано генерализованной эндотелиальной дисфункцией, гипертензией, гиперфосфатемией, гиперлипидемией атерогенного типа, гиперинсулинемией, аминокислотным дисбалансом (дефицит аргинина, избыток гомоцистеина). Гиперфосфатемия не только ускоряет прогрессирование ХПН и индуцирует гиперплазию паращитовидных желёз, но и выступает независимым от уремического гиперпаратиреоза фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений ХПН.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ: ВЕДУЩАЯ РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Темп прогрессирования ХПН пропорционален скорости склерозирования почечной паренхимы и во многом предопределён этиологией нефропатии.

- Прогрессирование ХПН при хроническом нефрите зависит от его клинического варианта и морфологического типа (см. главу «Гломерулонефриты»). ХПН при нефротическом или смешанном нефрите (ФСГС или мезангиокапиллярный), как правило, развивается на 3–5-м году заболевания.
- ХПН при АА-амилоидозе по темпам прогрессирования сопоставима с диффузным нефритом. Развивается на фоне персистирующего НС в рамках гепатолиенального синдрома, синдрома нарушенного всасывания, надпочечниковой недостаточности. Иногда возникает острый тромбоз почечных вен.
- ХПН при ДН по сравнению с латентным нефритом и хроническим пиелонефритом прогрессирует быстрее. Ежемесячная скорость снижения фильтрационной функции при ДН прямо пропорциональна степени гипергликемии, тяжести гипертензии и величине протеинурии. У 20% больных с ИНСД наблюдают особенно быстрое формирование ХПН за счёт развития необратимой ОПН: преренальной, ренальной, постренальной (см. главу «ОПН»).
- ХПН при хроническом пиелонефрите и поликистозной болезни прогрессирует медленными темпами, поэтому остеодистрофия и уремическая полинейропатия иногда возникают ещё в консервативной стадии ХПН, а первыми клиническими симптомами ХПН выступают полиурия, синдром сольтеряющей почки.

Неспецифические, невоспалительные механизмы, участвующие в прогрессировании ХПН (табл. 27-2):

- гипертензия;
- протеинурия (более 1 г/л);
- двусторонний стенозирующий атеросклероз почечных артерий;
- перегрузка пищи белком, фосфором, натрием;

Таблица 27-2. Факторы, способствующие ускорению прогрессирования ХПН

Нарушающие ауторегуляцию гломерулярного кровотока	Вызывающие повреждение клубочков с развитием гломерулосклероза
Уменьшение функционирующей почечной паренхимы	Гипертензия с нарушением циркадного ритма
Нагрузка хлоридом натрия	Нагрузка белком, фосфатами
Активация почечной РААС	Гиперпродукция ангиотензина II, альдостерона
Гипергликемия, кетонемия	Гликозилирование альбумина, белков БМК
Гиперпродукция NO, простагландинов, гормона роста	Гиперпаратиреоз (Ca×P >60)
Курение	Атеросклероз почечных артерий
Употребление алкоголя, кокаина	Протеинурия >1 г/ л
Оксидативный стресс	Гиперлипидемия

- курение;
- наркомания;
- гиперпаратиреоз;
- активация РААС;
- гиперальдостеронизм;
- гликозилирование тканевых белков (при ДН).

К факторам, усугубляющим течение ХПН, относят также интеркуррентные острые инфекции (включая инфекцию мочевых путей), острую обструкцию мочеточника, беременность. Кроме того, в условиях уремического дефекта ауторегуляции гломерулярного кровотока водно-электролитные нарушения легко индуцируют спазм афферентной артериолы. Поэтому при ХПН особенно часто развивается преренальная ОПН (см. главу «ОПН»). При ХПН значительно повышен риск лекарственных поражений почек с развитием ренальной ОПН.

В ответ на прогрессирующее уменьшение функционирующей почечной паренхимы происходит ангиотензин II-зависимый спазм эфферентной артериолы клубочка вместе с простагландинзависимой вазодилатацией афферентной артериолы, что способствует гиперфильтрации. Стойкая гиперфильтрация и внутриклубочковая гипертензия ведут к гипертрофии клубочков с их повреждением, гломерулосклерозом и прогрессированием ХПН.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Исходя из степени снижения КФ и лечебной тактики различают 3 стадии ХПН.

НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ (СНИЖЕНИЕ КФ ДО 40–60 МЛ/МИН)

Первыми признаками ХПН часто выступают её неспецифические «маски»: анемическая, гипертоническая, астеническая, подагрическая, остеопа-

тическая, а также осложнения, обусловленные снижением почечной элиминации лекарств, например учащение гипогликемических состояний при стабильном диабете на подобранной дозировке инсулина.

Начальной стадии ХПН свойственно латентное течение с полиурией, никтурией, умеренно выраженной анемией. В 40–50% случаев обнаруживают АГ. Часто отмечается снижение аппетита.

- *Водно-электролитные нарушения.*
  - Полиурия с никтурией — ранний симптом ХПН, вызванный нарушением концентрационной способности почек за счёт снижения канальцевой реабсорбции воды. Поскольку полиурия носит «принудительный» характер, при ограничении питьевого режима при ХПН возникает опасность дегидратации, гиповолемии и гипернатриемии.
  - Присоединение нарушения канальцевой реабсорбции натрия свидетельствует о развитии синдрома потери натрия (сольтеряющая почка). Последний осложняется преренальной ОПН.
  - Гипокалиемия также возникает в полиурической стадии ХПН в случае передозировки салуретиков, профузной диареи. Представлена резкой мышечной слабостью, изменениями ЭКГ, усилением токсического эффекта сердечных гликозидов.
  - Задержка натрия вследствие поступления с пищей натрия в объёме, превышающем величину его максимальной экскреции при ХПН, ведёт к гиперволемии с гипергидратацией, объёмной перегрузке миокарда, а также к объём–Na^+-зависимой гипертензии.
- *Артериальная гипертензия.* Связь гипертензии с ХПН следует предполагать при её малоконтролируемом течении с отсутствием ночного снижения АД и при раннем формировании ГЛЖ.
  - Объём–Na^+-зависимая гипертензия (90–95% случаев) представлена хронической гиперволемией, гипернатриемией и гипоренинемией, нарастает по мере усиления гипергидратации и перегрузки Na и нормализуется после ограничения жидкости и соли, приёма салуретиков или проведения сеанса ГД.
  - Гипертензия при ДН, несмотря на объём–Na^+-зависимый характер, рано становится малоконтролируемой (при снижении КФ до 30–40 мл/мин), что резко ускоряет прогрессирование ХПН, диабетической пролиферативной ретинопатии и иногда приводит к отёку лёгких за счёт острой левожелудочковой недостаточности, а также к отслойке сетчатки.
  - Ренинзависимая гипертензия (5–10%) характеризуется стойким повышением диастолического давления. При этом уровень ренина и ОПСС повышен, а сердечный выброс и концентрация натрия крови снижены. АД не нормализуется после назначения салуретиков (и во время ГД), несмотря на коррекцию гипергидратации. Ренинзависимая артериальная гипертензия часто злокачественна: протекает с тяжёлым поражением сосудов глазного дна, ЦНС, миокарда (острая левожелудочковая недостаточность).
  - При прогрессировании ХПН возможна трансформация одной формы гипертензии в другую, как правило, более тяжёлую. При пиелонефрите гипертензия, обычно хорошо отвечающая на гипотензивную терапию,

способна стать неконтролируемой при сморщивании одной из почек, присоединении атеросклеротического стеноза почечной артерии.

- *Анемия* нередко развивается в ранней стадии ХПН (при снижении КФ до 50 мл/мин) и при её прогрессировании нарастает, так как по мере сморщивания почек нарастает дефицит эндогенного эпоэтина. Эпоэтиндефицитная анемия нормоцитарная, нормохромная, прогрессирует медленно. Её выраженность во многом определяет тяжесть астенического синдрома, переносимость физической нагрузки при ХПН, степень снижения аппетита. Анемия повышает риск сердечно-сосудистых осложнений ХПН, чувствительность к инфекциям, способствует вторичному гемохроматозу, инфицированию HBV и HCV за счёт частых гемотрансфузий. Анемия не характерна для ХПН при поликистозной болезни почек, часто отсутствует при реноваскулярных гипертензиях.
- *Кардиомиопатия и прогрессирующий атеросклероз.* Прогрессирующий атеросклероз поражает при ХПН коронарные, мозговые и почечные артерии. У 15% больных с ТПН старше 50 лет диагностируют двусторонний атеросклероз почечных артерий. Высок риск острого инфаркта миокарда у больных ХПН с выраженной ГЛЖ и гиперлипидемией. ГЛЖ и ИБС, диагностируемые в начальной стадии ХПН у 30–40% больных, прогрессируют на диализе, приводя к ОИМ, кардиомиопатии и ХСН.

КОНСЕРВАТИВНАЯ СТАДИЯ (КФ 15–40 МЛ/МИН)

В данной стадии эффективна консервативная терапия, поддерживающая остаточную функцию почек. Диализные методы лечения не применяют. О наступлении этой стадии свидетельствуют присоединение к полиурии астенического синдрома, снижение трудоспособности, снижение аппетита вплоть до развития анорексии, потеря массы тела, возникновение азотемии.

- *Азотемия.* При ХПН стойкое увеличение уровня азотистых шлаков (креатинин, азот мочевины, мочевая кислота) крови наблюдают при снижении КФ ниже 40 мл/мин. Из всех показателей азотистого обмена креатинин крови наиболее специфичен для диагностики ХПН. Сложнее бывает трактовать увеличение уровня мочевины и мочевой кислоты крови (см. главу «Подагрическая нефропатия»). При увеличении содержания мочевины крови на фоне КФ >50 мл/мин и нормального уровня креатинина вероятны непочечные причины азотемии: дегидратация, нарушения питания (перегрузка белком, голодание), гиперкатаболизм. Если обнаруживают прямую зависимость между степенью повышения мочевины и мочевой кислоты крови и выраженностью гиперкреатининемии, это свидетельствует в пользу диагноза ХПН.
- *Компенсированный гиперхлоремический ацидоз* вызван дефектом канальцевой реабсорбции бикарбонатов и снижением канальцевой секреции H^+ и NH_4^+-ионов. Свойствен консервативной стадии ХПН. Усиливает гиперкалиемию, гиперкатаболизм и ускоряет развитие уремического гиперпаратиреоза. Клинические симптомы — слабость, одышка.
- *Гиперкалиемия* — один из наиболее частых и опасных для жизни признаков ХПН. Хотя способность почек к поддержанию нормальной концентрации калия крови длительно сохраняется и прекращается лишь при снижении КФ ниже 15–20 мл/мин (терминальной ХПН), ранняя гиперкалиемия нередко возникает под влиянием различных факто-

ров. Причины гиперкалиемии приведены в табл. 27-3 и главе «Ургентные состояния в нефрологии». Опасность развития критической гиперкалиемии увеличена уже в начальной стадии ХПН при диабете. Её патогенез, помимо тяжёлой гипергликемии с дефицитом инсулина и гиперкатаболизмом, связан с синдромом гипоренинемического гипоальдостеронизма, с формированием почечного канальцевого ацидоза IV типа. При критической гиперкалиемии (уровень калия крови более 7 мэкв/л) мышечные и нервные клетки теряют способность к возбудимости, что ведёт к параличам, острой дыхательной недостаточности, диффузному поражению ЦНС, брадикардии, атриовентрикулярной блокаде вплоть до полной остановки сердца.

- *Уремический гиперпаратиреоз.* В консервативной стадии ХПН гиперпаратиреоз обычно протекает субклинически в виде эпизодов оссалгий, миопатии. Прогрессирует у больных с ХПН на программном ГД (см. главу «Гемодиализ и перитонеальный диализ»).
- *Нарушения метаболизма и действия лекарств при ХПН.* Передозировка и побочные эффекты лекарств возникают при ХПН существенно чаще, чем у лиц со здоровыми почками. Среди побочных эффектов выделяют нефротоксические, влияющие на остаточную функцию почек, и общетоксические. Снижение экскреции и метаболизма лекарств сморщенными почками приводит к их накоплению в крови с усилением основного эффекта, степень которого обратно пропорциональна уровню остаточной функции почек. Лекарства, метаболизируемые печенью, при ХПН не вызывают передозировки и побочных эффектов.
- *Нарушения нутритивного статуса.* У больных с ХПН с замедлением КФ, снижением аппетита, нарастанием интоксикации отмечается спонтанное снижение потребления белка и энергии; без соответствующей коррекции это приводит наряду с гиперкатаболизмом к нарушениям статуса питания. Гипоальбуминемия тесно связана с увеличением сопутствующих заболеваний, госпитализаций и летальности больных с ХПН.

Таблица 27-3. Причины гиперкалиемии при хронической почечной недостаточности

Выраженность гиперкалиемии	Причины
Ранняя гиперкалиемия	Избыточное потребления калия с пищей
	Гиперкатаболизм
	Резкое ограничение жидкости, олигурия
	Метаболический, респираторный ацидоз
	Лекарства, вызывающие выход калия из клетки
	Гипоальдостеронизм (гипоренинемический, селективный)
	Конкурентное ингибирование эффекта альдостерона
	Нарушения канальцевой секреции калия
	Сольтеряющая почка
Терминальная гиперкалиемия	При КФ <15–20 мл/мин

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ (КФ МЕНЕЕ 15 МЛ/МИН)

В терминальной стадии эффективна только заместительная почечная терапия — диализные методы (регулярный ГД, ПАПД) или трансплантация почки.

При переходе консервативной стадии ХПН в терминальную нарушается водовыделительная функция: «принудительную» полиурию сменяет олигурия, развивается гипергидратация. Гипертензия часто приобретает малоконтролируемое течение, приводит к резкому снижению зрения, острой левожелудочковой недостаточности с отёком лёгких. Отмечают сонливость, мышечную слабость, тошноту, рвоту с резким снижением аппетита, часто вплоть до анорексии, диарею (уремический энтероколит). Характерен кожный зуд. Наблюдают кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, маточные), боли в костях и позвоночнике, судорожные подёргивания мышц. При терминальной уремии обнаруживают запах аммиака изо рта, перикардит, поражение периферической нервной системы и ЦНС, симптомы декомпенсированного метаболического ацидоза: периодическое дыхание, вторичную подагру (с артритом, тофусами).

- *Поражение нервной системы.*
  - Ранние признаки уремической энцефалопатии: снижение памяти, способности к простым математическим действиям, инверсия сна.
  - В поздней стадии наступает уремическая кома. Коматозное состояние при ХПН обусловлено и другими причинами: отёком мозга за счёт критической гипергидратации или тяжёлого гипертонического криза.
  - При диабете присоединение ХПН повышает риск гипогликемической комы, поскольку скорость метаболизма инсулина уменьшается по мере сморщивания почек. Особенно опасно при ДН отсутствие типичных симптомов гипогликемии вследствие автономной диабетической полинейропатии.
  - Периферическая сенсорно-моторная полинейропатия представлена синдромом «беспокойных ног», парестезиями, иногда — резкой мышечной слабостью, нарушениями суточного ритма АД. Для поздней стадии сенсорно-моторной нейропатии типичны парезы и сенсорная атаксия.
  - Для автономной нейропатии характерны гемодинамическая нестабильность (ортостатическая, интрадиализная гипотония), уменьшение потоотделения, «вагальная денервация» сердца с аритмиями, риском внезапной остановки сердца, парезом желудка, профузной ночной диареей, импотенцией.
- *Метаболический ацидоз* с высоким анионным дефицитом вызван задержкой сульфатов, фосфатов. Кроме того, в условия почечной анемии и тканевой гипоксии при ХПН повышен риск развития молочнокислого ацидоза. При декомпенсированном метаболическом ацидозе (со снижением pH крови) возникает дыхание Куссмауля, другие признаки поражения ЦНС, вплоть до ацидотической комы.
- *Перикардит.* Уремический перикардит типичен для терминальной уремии и выступает показанием к срочному ГД (см. главу «Ургентные состояния в нефрологии»). Типичны загрудинные боли, часто интенсивные, связанные с дыханием и изменением положения тела, нарушения ритма и шум трения перикарда. Перикардит — причина смерти 3–4% больных с ХПН.

- *Поражение дыхательной системы при ХПН.* Уремический интерстициальный отёк лёгких («водяное лёгкое») — самое частое поражение дыхательной системы при ХПН — важно отличать от острой левожелудочковой недостаточности и от РДС-синдрома (см. главу «ОПН»). При присоединении ХПН у больных диабетом возрастает риск некардиогенного отёка лёгких. Поскольку при ХПН у больных с ДН выраженная гипергликемия не сопровождается осмотическим диурезом, развивающийся гиперосмолярный синдром приводит к критической гиперволемической гипергидратации с интерстициальным отёком лёгких. При ХПН часто возникает синдром ночного апноэ обструктивного типа.
- *Острая бактериальная пневмония* (стафилококковая, туберкулёзная) также нередко осложняет ХПН. Туберкулёз при ХПН наблюдают в 7–10 раз чаще, чем у лиц с нормальной функцией почек (см. главу «Гемодиализ и перитонеальный диализ»).
- *Поражение органов ЖКТ при выраженной уремии.* Развиваются анорексия, выраженный диспепсический синдром, глоссит, хейлит, стоматит, паротит, частая диарея. Желудочные кровотечения с летальностью, превышающей 50%, возникают у каждого 10-го диализного больного за счёт пептических язв желудка, эрозивного эзофагита, ангиодисплазии слизистой ЖКТ. Дополнительный фактор риска кишечных кровотечений с перфорацией — дивертикулёз толстого кишечника, характерный для поликистозной болезни. Уремическое поражение ЖКТ приводит к синдрому нарушенного всасывания, чему способствуют анорексия, нарушения секреции, атеросклероз абдоминальных артерий и автономная нейропатия ЖКТ.

Осмотр и физическое обследование

В терминальной стадии ХПН больные вялы, апатичны. Кожа бледная, сухая, желтушная, с серым оттенком (анемия и прокрашивание урохромами), с геморрагиями, кровоподтёками и следами расчёсов. При перикардите выслушивают шум трения перикарда.

Лабораторные исследования

Ранняя диагностика ХПН основана на лабораторных методах.

В пользу ХПН свидетельствуют полиурия с никтурией, стойкая артериальная гипертензия в сочетании с анемией, симптомами гастроэнтерита и вторичной подагры, гиперфосфатемия с гипокальциемией.

Наиболее информативны и надёжны определение максимальной относительной плотности или осмолярности мочи, величины КФ и уровня креатинина крови. Депрессия максимальной относительной плотности мочи ниже 1018 в пробе Зимницкого со снижением КФ ниже 60–70 мл/мин свидетельствует о начальной стадии ХПН. Метод расчёта КФ по формуле *Cockroft–Gault* (см. приложение на компакт-диске) более точен, так как учитывает возраст, массу тела и пол больного.

$$КФ\ (у\ мужчин) = (140 - возраст,\ лет) \times m : (72 \times Cr),$$
$$КФ\ (у\ женщин) = (140 - возраст,\ лет) \times m \times 0{,}85 : (72 \times Cr),$$

где m — масса тела, кг; Cr — креатинин крови, мг/дл.

Азотемию (креатинин более 1,5 мг/дл) обнаруживают в более поздней стадии ХПН — при снижении КФ до 30–40 мл/мин. ХПН при ДН по сравнению с недиабетическими нефропатиями труднее диагностировать. Диагностика ХПН с помощью пробы Зимницкого затруднительна из-за глюкозурии. Кроме того, при свойственном тяжёлому диабету дефиците мышечной массы и стеатозе печени уровень креатинина и мочевины крови не отражает тяжести ХПН. Информативнее расчёт величины КФ по формуле *Cockroft–Gault*.

При уремическом гиперпаратиреозе обнаруживают гиперфосфатемию и гипокальциемию, повышение уровня костной фракции ЩФ и ПТГ крови. О длительных нарушениях нутритивного статуса, обусловленных ХПН, свидетельствуют гипопротеинемия, гипоальбуминемия.

Инструментальные исследования

Характерно уменьшение размеров почек по данным УЗИ или обзорной рентгенограммы почек.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение ХПН разделяют на симптоматическое и патогенетическое. В его задачи входят:

- торможение прогрессирования ХПН (нефропротективный эффект);
- замедление формирования гипертрофии ЛЖ (кардиопротективный эффект);
- устранение уремической интоксикации, гормональных и метаболических нарушений;
- ликвидация инфекционных осложнений ХПН.

Оптимален для монотерапии ХПН препарат, обладающий нефропротективным и кардиопротективным эффектом, метаболически нейтральный, лишённый побочных эффектов.

Главные направления консервативной терапии ХПН — коррекция азотистого и водно-электролитного гомеостаза, лечение артериальной гипертензии и анемии.

Коррекция нарушений гомеостаза и обменных нарушений

Малобелковая диета (МБД) устраняет симптомы уремической интоксикации, уменьшает азотемию, симптомы подагры, гиперкалиемию, ацидоз, гиперфосфатемию, гиперпаратиреоз, стабилизирует остаточную функцию почек, тормозит развитие терминальной уремии, улучшает самочувствие и липидный профиль. Эффект МБД более выражен при её применении в начальной стадии ХПН и при исходно медленном прогрессировании ХПН. МБД, ограничивающая поступление животных белков, фосфора, натрия, поддерживает уровень сывороточного альбумина, сохраняет нутритивный статус, усиливает нефропротективный и кардиопротективный эффект фармакотерапии (ингибиторами АПФ). С другой стороны, лечение препаратами эпоэтина (см. ниже), оказывая анаболический эффект, способствует длительному соблюдению МБД.

Выбор МБД зависит от этиологии нефропатии и стадии ХПН.

- В ранней стадии ХПН (креатинин менее 0,25 ммоль/л) допустима диета с умеренным ограничением белка (1,0 г/кг массы тела), калорийностью не ниже 35–40 ккал/кг. При этом предпочтительнее растительные соевые белки (до 85%), обогащённые фитоэстрогенами, антиоксидантами и содержащие меньше фосфора, чем мясо, рыба, и белок молока — казеин. При этом следует избегать продуктов из генно-модифицированной сои.
- При ХПН с уровнем креатинина 0,25–0,5 ммоль/л показано большее ограничение белка (0,6–0,7 г/кг), калия (до 2,7 г/сут), фосфора (до 700 мг/сут) при прежней калорийности (35–40 ккал/кг). Для безопасного применения МБД, профилактики нарушений нутритивного статуса рекомендуется применение кетоаналогов незаменимых аминокислот [кетостерил® в дозе 0,1–0,2 г/(кг×сут)].
- При выраженной ХПН (креатинин более 0,5 ммоль/л) сохраняют белковые и энергетические квоты на уровне 0,6 г белка на 1 кг массы тела больного, 35–40 ккал/кг, но ограничиваются калий до 1,6 г/сут и фосфор до 400–500 мг/сут. Кроме того, присоединяют полный комплекс эссенциальных кето/аминокислот [кетостерил® 0,1–0,2 г/(кг×сут)]. кетостерил® не только снижает гиперфильтрацию и продукцию ПТГ, устраняет отрицательный азотистый баланс, но и уменьшает инсулинрезистентность.
- При ХПН у больных с подагрической нефропатией и диабетом 2-го типа (ИНСД) рекомендуют МБД с гиполипидемическими свойствами, модифицированную пищевыми добавками с кардиопротективным эффектом. Используют обогащение диеты ПНЖК: морепродуктами (омега-3), растительным маслом (омега-6), соепродуктами, добавляют пищевые сорбенты холестерина (отруби, зерновые, овощи, фрукты), фолиевую кислоту (5–10 мг/сут). Важный способ преодоления уремической инсулинрезистентности — применение комплекса нормализующих избыточную массу тела физических упражнений. При этом увеличение толерантности к физической нагрузке обеспечивают терапией эпоэтином (см. ниже).
- Для уменьшения поступления фосфора, помимо животных белков, ограничивают потребление бобовых, грибов, белого хлеба, красной капусты, молока, орехов, риса, какао. При тенденции к гиперкалиемии исключают сухофрукты (курага, финики), хрустящий, жареный и печёный картофель, шоколад, кофе, сухие грибы, ограничивают соки, бананы, апельсины, помидоры, цветную капусту, бобовые, орехи, абрикосы, сливы, виноград, чёрный хлеб, варёный картофель, рис.
- Резкое ограничение в диете содержащих фосфаты продуктов (в том числе молочных) приводит у больного с ХПН к нарушению питания. Поэтому вместе с МБД, умеренно органичивающей поступление фосфатов, используют препараты, связывающие фосфаты в ЖКТ (кальция карбонат или кальция ацетат). Дополнительным источником кальция выступают незаменимые кето/аминокислоты в форме кальциевых солей. В том случае, если достигаемый при этом уровень фосфатов крови не полностью подавляет гиперпродукцию ПТГ, необходимо присоединить к лечению активные метаболиты витамина D_3 — кальцитриол (см. главу «Гемодиализ и перитонеальный диа-

лиз»), а также корригировать метаболический ацидоз. Если полная коррекция ацидоза с помощью МБД невозможна, назначают внутрь цитраты или натрия гидрокарбонат с целью поддержания уровня *SB* в пределах 20–22 мэкв/л.

Для облегчения составления МБД в табл. 27-5 приведены данные о содержании белка в продуктах.

Таблица 27-5. Порция продуктов в 1 г, содержащая 5 г белка

Продукты	Масса порции, г
Хлеб	60
Рис	75
Крупы (гречневая, овсяная)	55–75
Яйцо куриное (одно)	50
Мясо	25
Рыба	25
Творог	30
Сыр	15–25
Сало (шпиг)	300
Молоко	150
Сметана, сливки	200
Масло сливочное	500
Картофель	300
Фасоль	25
Горох свежий	75
Грибы свежие	150
Шоколад	75
Мороженое сливочное	150

Энтеросорбенты (повидон, лигнин гидролизный, активированный уголь, окисленный крахмал, оксицеллюлоза) или кишечный диализ используют в ранней стадии ХПН или при невозможности (нежелании) соблюдать МБД. Кишечный диализ проводят путём перфузии кишечника специальным раствором (хлоридом натрия, кальция, калия вместе с натрия гидрокарбонатом и маннитолом). Приём повидона в течение 1 мес снижает уровень азотистых шлаков и фосфатов на 10–15%. При приёме внутрь за 3–4 ч 6–7 л раствора для кишечного диализа удаляют до 5 г небелкового азота. В результате происходят снижение уровня мочевины крови за процедуру на 15–20%, уменьшение ацидоза.

Лечение артериальной гипертензии

Оптимальный уровень АД, поддерживающий при ХПН достаточный почечный кровоток и не индуцирующий гиперфильтрацию, варьирует в пределах 130/80–85 мм рт.ст. в случае, если отсутствует тяжёлый коронарный или церебральный атеросклероз. На ещё более низком уровне — 125/75 мм рт.ст. необходимо поддерживать АД у больных с ХПН с протеинурией, превышающей 1 г/сут. В табл. 27-8 представлены скорригированные с учётом ХПН дозировки антигипертензивных и мочегонных препаратов. В любой стадии ХПН противопоказаны ганглиоблокаторы;

гуанетидин, нецелесообразно систематическое применение нитропруссида натрия, диазоксида. Задачам гипотензивной терапии консервативной стадии ХПН в наибольшей степени отвечают салуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, препараты центрального действия (см. табл. 27-7).

Препараты центрального действия снижают АД за счёт стимуляции адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов в ЦНС, что ведёт к блокаде периферической симпатической иннервации. Клонидин и метилдопу плохо переносят многие больные ХПН из-за усугубления депрессии, индукции ортостатической и интрадиализной гипотонии. Кроме того, участие почек в метаболизме этих препаратов диктует необходимость коррекции дозировки при ХПН. Клонидин используется для купирования гипертонического криза при ХПН, блокирует диарею при автономной уремической нейропатии ЖКТ. Моксонидин, в отличие от клонидина, обладает кардиопротективным и антипротеинурическим действием, меньшим центральным (депрессивным) эффектом и усиливает гипотензивный эффект препаратов других групп, не нарушая стабильности центральной гемодинамики. Дозировку моксонидина необходимо уменьшать по мере прогрессирования ХПН, так как 90% препарата выводится почками.

Салуретики нормализуют АД за счёт коррекции гиперволемии и выведения избытка натрия. Спиронолактон, применяемый в начальной стадии ХПН, обладает нефропротективным и кардиопротективным эффектом за счёт противодействия уремическому гиперальдостеронизму. При КФ менее 50 мл/мин более эффективны и безопасны петлевые и тиазидоподобные диуретики. Они увеличивают экскрецию калия, метаболизируются печенью, поэтому при ХПН их дозировки не изменены. Из тиазидоподобных диуретиков при ХПН наиболее перспективен индапамид. Индапамид контролирует гипертензию как за счёт диуретического действия, так и путём вазодилатации — снижая ОПСС. При выраженной ХПН (КФ менее 30 мл/мин) эффективна комбинация индапамида с фуросемидом. Тиазидоподобные диуретики пролонгируют натрийуретический эффект петлевых диуретиков. Кроме того, индапамид за счёт торможения вызванной петлевыми диуретиками гиперкальциурии корригирует гипокальциемию и тем самым замедляет формирование уремического гиперпаратиреоза. Однако для монотерапии гипертензии при ХПН салуретики не используются, так как при длительном применении они усугубляют гиперурикемию, резистентность к инсулину, гиперлипидемию. С другой стороны, салуретики усиливают гипотензивный эффект центральных антигипертензивных средств, β-блокаторов, ингибиторов АПФ и обеспечивают безопасность применения спиронолактона в начальной стадии ХПН — за счёт выведения калия. Поэтому более выгодно периодическое (1—2 раза в неделю) назначение салуретиков на фоне постоянного приёма указанных групп антигипертензивных препаратов. Из-за высокого риска гиперкалиемии спиронолактон противопоказан больным с ДН в начальной стадии ХПН, а больным недиабетическими нефропатиями — при КФ менее 50 мл/мин. Больным с ДН рекомендуют петлевые диуретики, индапамид, ксипамид. В полиурической стадии ХПН применение петлевых диуретиков без адекватного контроля водно-электролитного баланса часто приводит к дегидратации с преренальной ОПН, гипонатриемией, гипокалиемией,

гипокальциемией, нарушениями сердечного ритма и тетанией. Петлевые диуретики также вызывают тяжёлые вестибулярные нарушения. Ототоксичность резко возрастает при комбинации салуретиков с аминогликозидными антибиотикам или цефалоспоринами. При гипертензии в рамках циклоспориновой нефропатии петлевые диуретики могут усугубить, а спиронолактон — уменьшить нефротоксичность циклоспорина (см. главу «Трансплантация почки»).

Ингибиторы АПФ и **блокаторы рецепторов ангиотензина II** оказывают наиболее выраженный нефро- и кардиопротективный эффект. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, салуретики, блокаторы кальциевых каналов и статины усиливают, а ацетилсалициловая кислота и НПВС ослабляют гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. При плохой переносимости ингибиторов АПФ (мучительный кашель, диарея, ангионевротический отёк) их заменяют блокаторами рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, эпросартан). Лозартан обладает урикозурическим эффектом, корригирующим гиперурикемию. Эпросартан обладает свойствами периферического вазодилататора. Предпочтительны пролонгированные препараты, метаболизируемые в печени и поэтому назначаемые больным с ХПН в малоизменённых дозах: фозиноприл, беназеприл, спираприл, лозартан, валсартан, эпросартан. Дозы эналаприла, лизиноприла, периндоприла, цилазаприла (см. табл. 27-8) следует уменьшать в соответствии со степенью снижения КФ; они противопоказаны при ИБП, тяжёлом нефроангиосклерозе, гиперкалиемии, терминальной ХПН (креатинин крови более 6 мг/дл), а также после трансплантации — при гипертензии, вызванной циклоспориновой нефротоксичностью. Назначение ингибиторов АПФ в условиях выраженной дегидратации (на фоне длительного применения больших доз салуретиков) проводит к преренальной ОПН. Кроме того, ингибиторы АПФ иногда уменьшают антианемический эффект препаратов эпоэтина.

Блокаторы кальциевых каналов

К преимуществам блокаторов кальциевых каналов относят кардиопротективный эффект с торможением кальцификации коронарных артерий, нормализующее действие на суточный ритм АД при ХПН, отсутствие задержки Na и мочевой кислоты. В то же время в связи с отрицательным инотропным эффектом не рекомендуется применять блокаторы кальциевых каналов при ХСН. При гипертонической болезни и циклоспориновой нефротоксичности полезна их способность влиять на афферентную вазоконстрикцию и ингибировать гипертрофию клубочков. Большинство препаратов (за исключением исрадипина, верапамила, нифедипина) применяют при ХПН в обычных дозах за счёт преимущественно печёночного типа метаболизма (см. табл. 27-8). Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, исрадипин, фелодипин) снижают продукцию эндотелина-1, однако по сравнению с ингибиторами АПФ меньше влияют на нарушения клубочковой ауторегуляции, протеинурию и другие механизмы прогрессирования ХПН. Поэтому в консервативной стадии ХПН дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов следует применять в сочетании с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (табл. 27-7). Для монотерапии больше подходят верапамил или дилтиазем, отличающиеся отчётливым нефропротективным и антиан-

гинальным эффектом. Указанные препараты, а также фелодипин наиболее эффективны и безопасны при лечении гипертензии при острой и хронической нефротоксичности циклоспорина и такролимуса. Они обладают также иммуномодулирующим, нормализующим фагоцитоз эффектом.

Таблица 27-7. Гипотензивная терапия почечной гипертензии в зависимости от этиологии и клинических особенностей ХПН

Этиология и особенности ХПН	Противопоказаны	Показаны
ИБС	Ганглиоблокаторы, периферические вазодилататоры	β_1-Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитроглицерин
Ишемическая болезнь почки	Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II	β_1-Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, периферические вазодилататоры
ХСН	Неселективные β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов	Петлевые диуретики, спиронолактон, ингибиторы АПФ, β_1-адреноблокаторы, карведилол
ДН	Тиазидные диуретики, спиронолактон, неселективные β-адреноблокаторы, ганглиоблокаторы, метилдопа	Петлевые, тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, моксонидин, небиволол, карведилол
Подагрическая нефропатия	Тиазидные диуретики	Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β_1-адреноблокаторы, петлевые диуретики, блокаторы кальциевых каналов
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Ганглиоблокаторы	α_1-Адреноблокаторы
Циклоспориновая нефропатия	Петлевые, тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ	Блокаторы кальциевых каналов, спиронолактон, β_1-адреноблокаторы
Гиперпаратиреоз с неконтролируемой гиперкальциемией	Тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы	Петлевые диуретики, блокаторы кальциевых каналов

β-Адреноблокаторы, периферические вазодилататоры применяют при тяжёлой ренинзависимой почечной гипертензии с противопоказаниями к использованию ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Большинство β-адреноблокаторов, а также карведилол, празозин, доксазозин, теразолин назначают при ХПН в обычных дозировках, а пропранолол для купирования гипертонического криза используют

даже в дозировках значительно более высоких, чем среднетерапевтические. Дозировки атенолола, ацебутолола, надолола, бетаксолола, гидралазина необходимо снижать, поскольку их фармакокинетика нарушена при ХПН. β-Адреноблокаторы обладают выраженным антиангинальным и антиаритмическим эффектом, поэтому их применяют для лечения гипертензии у больных с ХПН, осложнённой ИБС, суправентрикулярными аритмиями. Для систематического применения при ХПН показаны β_1-селективные препараты (атенолол, бетаксолол, метопролол, бисопролол). При ДН предпочтительны небиволол и карведилол, мало влияющие на углеводный обмен, нормализующие суточный ритм АД и синтез NO в эндотелии. Метопролол, бисопролол и карведилол эффективно защищают миокард от влияния повышенного тонуса симпатической иннервации и катехоламинов. При выраженной уремической кардиомиопатии (фракции выброса менее 30%) они снижают кардиальную смертность на 30%. При назначении α_1-адреноблокаторов (доксазозин, альфузозин, теразозин) следует учитывать, что наряду с гипотензивным эффектом они задерживают развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания к применению β-адреноблокаторов, помимо общеизвестных (выраженная брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, нестабильный СД), при ХПН включают гиперкалиемию, декомпенсированный метаболический ацидоз, а также тяжёлый уремический гиперпаратиреоз, когда высок риск кальцификации проводящей системы сердца.

Иммуносупрессивная терапия

Применяют у больных первичным и вторичным нефритом.

При ХПН экстраренальные системные признаки вторичного ГН часто отсутствуют или не отражают активность почечного процеса. Поэтому при быстром нарастании почечной недостаточности у больных первичным или вторичным ГН с нормальными размерами почек следует думать об обострении нефрита на фоне ХПН. Обнаружение признаков тяжёлого обострения ГН при биопсии почки требует активной иммуносупрессивной терапии (см. главу «Гломерулонефриты»). Следует скорригировать дозировки циклофосфамида при ХПН (табл. 27-8). Глюкортикостероиды и циклоспорин, метаболизируемые преимущественно печенью, также следует назначать при ХПН в уменьшенных дозах в связи с риском усугубления гипертензии и нарушений внутрипочечной гемодинамики.

Лечение анемии

Поскольку ни МБД, ни гипотензивные препараты не корригируют почечную анемию (ингибиторы АПФ иногда её усиливают), назначение препаратов эпоэтина в консервативной стадии ХПН часто необходимо. Показания к лечению эпоэтином — см. главу «Гемодиализ и перитонеальный диализ». В консервативной стадии ХПН эпоэтин вводят подкожно в дозе 20–100 ЕД/кг 1 раз в неделю. Следует стремиться к полной ранней коррекции анемии (Ht более 40%, Hb 125–130 г/л). Дефицит железа, развившийся на фоне терапии эпоэтином в консервативной стадии ХПН,

обычно корригируют приёмом внутрь железа фумарата или железа сульфата вместе с аскорбиновой кислотой. Устраняя анемию, эпоэтин обладает выраженным кардиопротективным эффект, замедляя гипертрофию ЛЖ и уменьшая ишемию миокарда при ИБС. Эпоэтин нормализует аппетит, усиливает синтез альбумина в печени. При этом увеличивается связывание лекарств с альбумином, что нормализует их действие при ХПН. Но при нарушениях питания, гипоальбуминемии может развиваться резистентность к антианемическим и другим препаратам, поэтому рекомендуется быстрая коррекция этих расстройств незаменимыми кето/аминокислотами. При условии полного контроля гипертензии эпоэтин оказывает нефропротективное действие за счёт уменьшения почечной ишемии и нормализации сердечного выброса. При недостаточном контроле АД индуцированная эпоэтином гипертензия ускоряет темпы прогрессирования ХПН. При развитии вызванной ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II относительной резистентности к эпоэтину лечебную тактику следует избирать индивидуально. Если ингибиторы АПФ применяют для коррекции артериальной гипертензии, целесообразна их замена блокаторами кальциевых каналов или β-адреноблокаторами. В том случае, если ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) используются для лечения ДН или уремической кардиомиопатии, лечение продолжают на фоне увеличения дозы эпоэтина.

Лечение инфекционных осложнений

В табл. 27-9 представлены дозировки антибиотиков и противовирусных препаратов, рекомендуемые при лечении бактериальных, вирусных и грибковых инфекций у больных в различных стадиях ХПН.

При острой пневмонии и ИМП предпочтительны полусинтетические пенициллины или цефалоспорины II–III поколения, обеспечивающие бактерицидную концентрацию в крови и моче, отличающиеся умеренной токсичностью. Возможно использование макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), рифампицина и синтетических тетрациклинов (доксициклин), метаболизируемых печенью и не требующих существенной коррекции дозы. При поликистозной болезни с инфицированием кист применяют только липофильные препараты (хлорамфеникол, макролиды, доксициклин, фторхинолоны, клиндамицин, ко-тримоксазол), вводимые парентерально. При генерализованных инфекциях, вызванных условно-патогенной (чаще — грамотрицательной) флорой, применяют препараты из группы фторхинолонов или аминогликозидные антибиотики (гентамицин, тобрамицин), характеризующиеся высокой общей и нефротоксичностью. Дозы этих препаратов, метаболизируемых почками, необходимо уменьшать в соответствии с выраженностью ХПН, а сроки их применения — ограничивать 7–10 сут. Коррекция дозировки необходима для многих противовирусных (ацикловир, ганцикловир, рибавирин) и противогрибковых (амфотерицин В, флуконазол) препаратов.

Таблица 27-8. Дозировки сердечно-сосудистых, противовоспалительных, седативных и иммунодепрессивных препаратов, рекомендуемые при ХПН

Препарат	Снижение дозировки при КФ 50–60 мл/мин, %	Снижение дозировки при КФ 10–50 мл/мин, %	Снижение дозировки при КФ < 10 мл/мин, %	Потеря на гемодиализе
β-Адреноблокаторы				
Атенолол	–	50	75	+
Ацебутолол	–	25	50	–
Бисопролол	–	25	50	–
Бетаксолол	–	–	50	+
Карведилол	–	–	–	–
Лабеталол	–	–	–	–
Метопролол	–	–	–	+
Надолол	–	25	50	+
Небиволол	–	–	–	–
Пиндолол	–	–	–	–
Пропранолол	–	–	–	–
Тимолол	–	–	–	–
α-Адреноблокаторы и вазодилататоры				
Гидралазин	–	25	50	–
Доксазозин	–	–	–	–
Диазоксид	–	–	–	+
Изосорбида динитрат	–	–	–	–
Миноксидил	–	–	–	+
Нитропруссид натрия	–	–	–	+
Нитроглицерин	–	–	–	–
Празозин	–	–	–	–
Урапидил	–	50	75	+
Блокаторы кальциевых каналов				
Амлодипин	–	–	–	–
Верапамил	–	25	50	–
Дилтиазем	–	–	–	–
Исрадипин	–	–	25–50	–
Лацидипин	–	–	–	–
Мебефрадил	–	–	–	–
Никардипин	–	–	–	–

Продолжение табл. 27-8

Нифедипин	–	–	25–50	–
Фелодипин	–	–	–	–
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
Беназеприл	–	25	50	+
Каптоприл	–	–	50	+
Лизиноприл	–	50	75	+
Периндоприл	50	50–75	90	+
Рамиприл	–	25	50	+
Трандолаприл	25	50	75	–
Фозиноприл	–	–	–	–
Цилазаприл	25	50	90	+
Эналаприл	–	–	50	+
Антагонисты рецепторов ангиотензина II				
Валсартан	–	–	–	–
Ирбесартан	–	–	–	–
Лозартан	–	–	–	–
Стимуляторы центральных α-адренорецепторов				
Гуанфацин	–	–	–	–
Клонидин	–	25	50	–
Метилдопа	–	–	50	+
Моксонидин	–	50–75	Не показан	–
Диуретики				
Ацетазоламид	50	50–75	Не показан	–
Буметанид	–	–	–	–
Гидрохлоротиазид	–	–	Не показан	
Индапамид	–	–	–	–
Клопамид	–	–	Не показан	–
Ксипамид	–	–	–	–
Метолазон	–	–	–	–
Спиронолактон	50	Не показан	Не показан	–
Торасемид	–	–	–	–
Фуросемид	–	–	–	–
Этакриновая кислота	–	–	–	–
Антиаритмические препараты				
Амиодарон	–	–	–	–
Дигоксин	–	50	75	–

Продолжение табл. 27-8

Дигитоксин	–	–	–	–
Дизопирамид	25	50	Не показан	+
Лидокаин	–	–	–	–
Прокаинамид	–	25	50	+
Соталол	25	50	Не показан	+
Хинидин	–	–	–	–
Эсмолол	–	–	–	–
Гиполипидемические препараты				
Аторвастатин	–	–	–	–
Гемфиброзил	–	50	75	–
Ловастатин	–	–	–	–
Правастатин	–	–	–	–
Симвастатин	–	–	–	–
Фенофибрат	–	25	50	–
Гипогликемические средства				
Глибенкламид	–	50	Не показан	–
Гликвидон	–	–	–	–
Гликлазид	–	–	–	–
Глипизид	–	50	Не показан	–
Инсулин	–	25–50	50–75	–
Толбутамид	–	–	Не показан	–
Толазамид	–	–	Не показан	–
Нестероидные противовоспалительные средства				
Ацетилсалициловая кислота	–	–	Не показан	+
Диклофенак	–	–	–	–
Ибупрофен	–	–	–	–
Индометацин	–	–	–	–
Напроксен	–	–	–	–
Пироксикам	–	–	–	–
Иммуносупрессивные средства				
Азатиоприн	–	25	50	+
Аллопуринол	25	50	75	+
Винкристин	–	–	–	–
Колхицин	–	25	50	–
Метилпреднизолон	–	–	–	+

Окончание табл. 27-8

Метотрексат	–	25	50	+
Преднизолон	–	–	–	+
Циклоспорин	–	–	–	–
Циклофосфамид	–	25–50	50	+
Цисплатин	–	25	50	–
Наркотические анальгетики				
Кодеин	–	25	50	–
Морфин	–	25	50	–
Транквилизаторы				
Галоперидол	–	–	–	–
Диазепам	–	–	–	–
Мепробамат	–	25	50	+
Оксазепам	–	–	–	–
Хлорпромазин	–	–	25	–
Антидепрессанты				
Амитриптилин	–	–	–	–
Нортриптилин	–	–	–	–
Лития карбонат	–	50	75	+
Противосудорожные препараты				
Вальпроевая кислота	–	–	25	–
Карбамазепин	–	–	25	–
Фенитоин	–	–	–	–
Фенобарбитал	–	–	50	+
Блокаторы H_2-рецепторов, допаминовых рецепторов, H^+, K^+-АТФазы				
Метоклопрамид	–	25	50	–
Омепразол	–	–	–	–
Ранитидин	–	25	50	+
Фамотидин	–	50	75	–
Циметидин	–	25	50	+
Антикоагулянты, фибринолитики, антиагреганты				
Варфарин	–	–	–	–
Гепарин натрия	–	–	–	–
Дипиридамол	–	–	–	–
Надропарин кальция	–	–	–	–
Стрептокиназа	–	–	–	–
Тиклопидин	–	–	–	–

Таблица 27-9. Особенности дозирования химиотерапевтических препаратов в различных стадиях ХПН

Препарат	Дозирование в разных стадиях ХПН		
	Снижение дозировки при КФ 50–60 мл/мин, %	Снижение дозировки при КФ 10–50 мл/мин, %	Снижение дозировки при КФ < 10 мл/мин, %
Амикацин	50–75	90	Нужно
Ампициллин	25–50	50	Не нужно*
Амфотерицин В	Нет	25–59	Не нужно
Азитромицин	Нет	Нет	Не нужно
Ацикловир	50	75	Нужно
Азлоциллин	Нет	50	Не нужно*
Азтреонам	25	50	Нужно
Ко-тримоксазол	50	50–75	Нужно*
Ванкомицин	75	90	Не нужно
Гентамицин	50–75	90	Нужно*
Ганцикловир	50	75	Нужно*
Диклоксациллин	Нет	Нет	Не нужно
Доксициклин	100	25	Не нужно
Зидовудин	Нет	Нет	Не нужно
Имипенем	25–50	75	Нужно
Изониазид	100	25–50	Нужно*
Канамицин	50–75	90	Нужно
Карбенициллин	50	75	Нужно*
Кларитромицин	Нет	50	Не нужно
Клиндамицин	Нет	Нет	Не нужно
Кетоконазол	Нет	Нет	Не нужно
Метициллин	100	50	Не нужно
Метронидазол	Нет	Нет	Не нужно*
Миноциклин	Нет	Нет	Не нужно
Моксалактам	50	75	Не нужно*
Офлоксацин	50	50–75	Не нужно
Оксациллин	Нет	Нет	Не нужно
Бензилпенициллин	25	50	Нужно*
Пентамидин	Нет	Нет	Не нужно
Перфлоксацин	25	50	Не нужно
Пиперациллин	25	50	Нужно*

Окончание табл. 27-9

Рибавирин	25	50	Не нужно
Рифампицин	Нет	Нет	Не нужно
Рокситромицин	Нет	Нет	Не нужно
Спирамицин	Нет	Нет	Не нужно
Тикарциллин	50	75	Нужно
Тикарциллин + клавулановая кислота	50	50	Нужно*
Тобрамицин	75	90	Нужно
Флуконазол	25	50	Нужно
Фосфомицин	50	75	Нужно*
Цефаклор	50	75	Нужно*
Цефамандол	50	75	Нужно*
Цефазолин	50	75	Нужно
Цефотаксим	25	50	Нужно*
Цефтазидим	50	75	Нужно*
Цефоперазон	Нет	Нет	Нужно*
Цефтриаксон	Нет	Нет	Не нужно
Ципрофлоксацин	25	50	Не нужно*
Цефуроксим	25–50	75	Нужно*
Хлорамфеникол	Нет	Нет	Не нужно*
Эритромицин	Нет	Нет	Не нужно
Этамбутол	25	50	Нужно*

* Потеря через диализную мембрану.

Глава 28
Заместительная почечная терапия

28.1. ГЕМОДИАЛИЗ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Для заместительной терапии почечной недостаточности используют методы гемодиализа и перитонеального диализа.

ПРИНЦИПЫ МЕТОДА

Гемодиализ

Гемодиализ проводят с помощью аппарата «искусственная почка» с целью замещения гомеостатических функций почек. Аппарат включает систему подготовки и подачи диализирующего раствора, экстракорпоральный контур кровообращения с насосом для инфузии гепарина натрия, одноразовый диализатор. Азотистые шлаки и электролиты элиминируют путём диффузии через полупроницаемую мембрану диализатора, а дегидратацию и контроль ОЦК и гемодинамики проводят с помощью ультрафильтрации. Буфер, входящий в состав диализирующего раствора, корригирует метаболический ацидоз. Кроме того, гемодиализ эффективен при почечной гипертензии.

По проницаемости для воды, по клиренсу мочевины и среднемолекулярных веществ различают *низкопроницаемые* (low-flux) и *высокопроницаемые* (high-flux) диализаторы. Наибольшей проницаемостью для воды и молекул средних размеров обладают *гемофильтры*. Для подключения к аппарату «искусственная почка» создают сосудистый доступ: при ОПН — временный (путём катетеризации подключичной, ярёмной, бедренной вены), а при ХПН — постоянный (*артериовенозная фистула*, *артериовенозный шунт*).

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ (ПД) осуществляют путём введения в брюшную полость диализирующего раствора через *перитонеальный катетер*. Роль полупроницаемой мембраны, удаляющей азотистые шлаки и электролиты, выполняет мезотелий брюшины. Ультрафильтрация происходит под действием осмотического градиента за счёт диализирующих растворов с высокой концентрацией глюкозы. ПД не требует сложного оборудования, дорогостоящих расходных материалов, гепарина натрия.

ПД противопоказан при деформации брюшной полости, спаечной болезни, грыже передней брюшной стенки, тяжёлых хронических заболеваниях ЖКТ и жёлчных путей, аневризме брюшного отдела аорты.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гемодиализ

ОСТРЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

При ОПН применяют интермиттирующий гемодиализ и постоянные диализные методы. Последние проводят на низком кровотоке с постоянной гепаринизацией непрерывно в течение нескольких суток, что обеспечивает даже при нестабильной гемодинамике дегидратацию, высокий клиренс мочевины и электролитов.

- При постоянной артериовенозной гемофильтрации (ПАВ-ГФ) катетеризируют бедренную артерию и вену и проводят диализ за счёт артериовенозного градиента давления, без насоса, перекачивающего кровь.
- Постоянный артериовенозный гемодиализ (ПАВ-ГД) проходит в том же режиме, что ПАВ-ГФ, но не требует замещающего раствора.
- При постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВ-ГФ) медленный непрерывный режим диализа в условиях сосудистого коллапса обеспечен перфузией крови насосом через гемофильтр, соединённый с бедренной или ярёмной веной.
- При постоянном вено-венозном гемодиализе (ПВВ-ГД) с высокопроницаемыми гемодиафильтрами достигают максимально высокого клиренса мочевины, креатинина, средне- и высокомолекулярных уремических токсинов.
- Альбуминовый диализ (молекулярную адсорбционно-рециркуляторную систему — MARS) применяют при острой печёночно-почечной недостаточности, включая гепаторенальный синдром. В основе метода MARS лежит гемодиафильтрация с применением диализирующего раствора, обогащённого альбумином, что позволяет удалять связанные с белком нерастворимые в воде токсины. Для восстановления акцепторных свойств донорского альбумина последний проходит через регенерирующий контур, где подвергается гемодиализу, карбоперфузии и перфузии через колонку с катионообменной смолой.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Для лечения ХПН используют:

- стандартный интермиттирующий гемодиализ (ацетатный или бикарбонатный);
- интермиттирующую гемофильтрацию;
- высокоскоростной интермиттирующий бикарбонатный гемодиализ (гемодиафильтрация) с волюметрическим контролем;
- ежедневный домашний гемодиализ.

Скорость кровотока в диализаторе, интенсивность УФ и скорость подачи диализирующего раствора регулируют с помощью насосов.

Перитонеальный диализ

ОСТРЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Проводят в интермиттирующем режиме через временный перитонеальный катетер. Применяют при послеоперационной ОПН, ОПН со множес-

твенной травмой, ОПН с геморрагическим синдромом, гипокоагуляцией. Кроме того, острый ПД высокоэффективен при миеломной нефропатии, лекарственной ОПН, интоксикации хлорированными углеводородами и суррогатами алкоголя.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Для лечения ХПН применяют ПАПД и различные варианты автоматического ПД. При этом в брюшную полость предварительно имплантируют специальный перитонеальный катетер (Тенкхоффа).

При ПАПД диализирующий раствор оставляют в брюшной полости, его смену проводит на дому сам больной 4–5 раз в сутки. При этом за сутки обменивается 7–9 л раствора. При ПАПД можно увеличить клиренс мочевины, увеличив объём диализирующего раствора до 9–10 л/сут. Ультрафильтрацию усиливают, применяя растворы с большей концентрацией глюкозы.

При ПЦПД за 8–9 ч сна специальный аппарат-циклер автоматически 4–5 раз производит обмен раствора в брюшной полости, а утром заливает содержащий высокую концентрацию глюкозы диализирующий раствор и отключается.

При *автоматическом перитонеальном диализе* смены диализирующего раствора проводят с высокой скоростью в автоматическом режиме: от 16 л/сут при ночном до 30 л/сут при приливном перитонеальном диализе.

ВЫБОР ДИАЛИЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Острая почечная недостаточность

Показания к диализному лечению — см. главу «Острая почечная недостаточность».

При выборе метода диализной терапии ОПН учитывают стабильность гемодинамики, тяжесть гипергидратации, выраженность гиперкатаболизма (табл. 28-1).

Таблица 28-1. Принципы выбора диализного метода при лечении ОПН и печёночно-почечной недостаточности

Особенности ОПН	Диализные методы
Отсутствие коллапса, выраженной гипергидратации, гиперкатаболизма	Интермиттирующий гемодиализ, острый ПД
Гипергидратация в отсутствие коллапса, гиперкатаболизма	ПАВ-ГФ
Гиперкатаболизм в отсутствие коллапса и тяжёлой гипергидратации	ПАВ-ГД
Критическая гипергидратация, коллапс	ПВВ-ГФ, острый ПД
Гиперкатаболизм на фоне коллапса	ПВВ-ГД, ПВВ-ГДФ
Печёночно-почечная недостаточность, гепаторенальный синдром	Альбуминовый гемодиализ (MARS)

Хроническая почечная недостаточность

Переход к активным методам лечения ХПН осуществляют в плановом порядке. При снижении уровня КФ менее 10 мл/мин (повышении концентрации креатинина крови более 6–8 мг/дл) необходимо выполнить операцию формирования артериовенозной фистулы (если предполагают использовать гемодиализ) или начать обучение больного самостоятельному проведению ПАПД или ПЦПД. При развитии ХПН вследствие обструктивной нефропатии (аденома, рак предстательной железы, ретроперитонеальный фиброз) перед началом диализного лечения необходимо восстановить отток мочи с помощью эпицистостомии или нефростомии.

Показания к началу диализного лечения ХПН:

- снижение скорости КФ до уровня менее 10 мл/мин (повышение концентрации креатинина крови до 8–10 мг%);
- гиперкалиемия (более 6,5 мэкв/л), не корригируемая консервативно;
- гипергидратация с неконтролируемой гипертензией с признаками хронической сердечной недостаточности, начинающегося отёка лёгких;
- прогрессирующая уремическая периферическая полинейропатия;
- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- уремический перикардит, уремическая прекома;
- белково-энергетическая недостаточность (malnutrition), гиперкатаболизм.

ВЫБОР ФОРМЫ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

Для лечения ХПН используют диализное лечение с полным уходом (*стационарный диализ*) и диализное лечение с самоуходом (*домашний или амбулаторный диализ*).

Стационарный диализ — обязательный этап, который проходят все больные с ХПН в первые месяцы активного лечения уремии. В этот период подбирают индивидуальный режим диализа, диету, проводят лечение уремической интоксикации, гипергидратации, АГ, анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Медицинские показания для перевода на *домашний диализ*:

- удовлетворительная остаточная функция почек;
- отсутствие гипертензии или возможность её фармакологической коррекции;
- отсутствие тяжёлой анемии, гиперкатаболизма, синдрома malnutrition.

К обязательным условиям относят надёжную артериовенозную фистулу (для домашнего гемодиализ) или удовлетворительно функционирующий постоянный перитонеальный катетер (для ПАПД).

ВЫБОР ДИАЛИЗНОГО МЕТОДА

Выбор метода зависит от нозологических особенностей и тяжести ХПН.

Пятилетняя выживаемость на гемодиализе при ХГН и пиелонефрите в 2–3 раза выше, чем при диабетической и амилоидной нефропатиях (70% и 30% соответственно).

Ацетатный гемодиализ показан при первичных нефропатиях с сохранной остаточной функцией почек. Он противопоказан при отсутствии остаточной функции почек, дефиците мышечной массы, диабете, декомпенсиро-

ванном ацидозе, склонности к артериальной гипотонии, обструктивных заболеваниях лёгких. В указанных случаях следует использовать исключительно *бикарбонатный гемодиализ.*

Хронический ПД — метод выбора при трудностях создания постоянного сосудистого доступа (атеросклерозе, диабетической макроангиопатии, гипокоагуляции, у детей раннего возраста), при артериальной гипотонии, нестабильной ИБС, ИБП (противопоказания к введению гепарина натрия).

Условия эффективности ПАПД и ПЦПД:

- сохранная остаточная функция почек (КФ не менее 8–10 мл/мин);
- масса тела не более 70 кг;
- удовлетворительная скорость диффузии и УФ перитонеальной мембраны.

Индивидуальные свойства перитонеальной мембраны оценивают предварительно с помощью набора стандартных тестов.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

Трёхлетняя выживаемость на ПАПД сопоставима с таковой на гемодиализе — 70–80%. ПАПД обеспечивает лучший контроль АД, Hb, меньшую нагрузку на миокард. С другой стороны, более 50% больных на 4–5-м году лечения ПАПД необходимо возвращать на хронический гемодиализ из-за снижения эффективности ПАПД — формирования синдрома недодиализа (см. ниже).

Доза интермиттирующего гемодиализа

Стандартный интермиттирующий гемодиализ составляет не менее 12–15 ч/нед и обеспечивает клиренс мочевины не ниже 300 л/нед.

Ночной домашний гемодиализ проводят каждую ночь — не менее 40 ч/нед. Он обеспечивает наиболее эффективный контроль АД, фосфатов (ПТГ), β_2-микроглобулина и гомоцистеина крови; замедляет прогрессирование гипертрофии ЛЖ и атеросклероза.

Эффективная доза гемодиализа предусматривает сохранение водно-солевого баланса в междиализный период и проведение УФ в режиме постепенного приближения массы тела больного к идеальному «сухому весу». «Сухой вес» регистрируют после полного устранения гипергидратации. У взрослого пациента междиализная прибавка массы тела, подлежащая удалению с помощью ультрафильтрации на гемодиализе, не должна превышать «сухой вес» более чем на 1,0–1,5 кг.

Доза перитонеального диализа

Для определения дозы ПАПД измеряют концентрацию мочевины и креатинина в плазме крови и в суточном объёме диализата, а также величину остаточной функции почек (КФ) и получают суммарный клиренс мочевины, который должен быть не менее 8 л/сут (56–60 л/нед).

Синдром недодиализа

При неадекватном диализном режиме развивается синдром недодиализа, снижающий выживаемость больных ХПН. Среди причин синдрома недодиализа на гемодиализе — сокращение диализного времени, несоблюдение водно-солевого режима, неадекватная артериовенозная фистула, гипотония. Причины недодиализа на ПАПД: потеря остаточной функции почек, недостаточность УФ перитонеальной мембраны, частые рецидивы перитонита, склерозирование брюшины.

Острый синдром недодиализа:
- объём–Na-зависимая гипертензия;
- повторный отёк лёгких;
- диализный асцит;
- рецидив уремического перикардита;
- анорексия;
- выраженная анемия;
- гиперфосфатемия.

Длительно персистирующий синдром недодиализа:
- периферическая полинейропатия;
- тяжёлый гиперпаратиреоз;
- синдром malnutrition;
- выраженная дилатация ЛЖ.

Синдром *malnutrition* возникает в первую очередь за счёт анорексии — при длительном потреблении белка в количестве, не соответствующем скорости белкового катаболизма, диализному клиренсу мочевины и потере белка. Помимо катаболического действия процедуры диализа, за каждый сеанс больные теряют в диализат белок и аминокислоты, особенно на перитонеальном диализе (8–15 г/сут). Катаболизм усиливают ацидоз, повышение активности катаболических гормонов, интеркуррентные заболевания, диализные перитониты. Наблюдают снижение массы тела (на 3–5% ежемесячно), прогрессирующую гипоальбуминемию и анемию. Синдром malnutrition снижет выживаемость, гипоальбуминемия — предиктор летальности диализных больных.

Синдром недодиализа на интермиттирующем гемодиализе корригируют путём повышения скорости УФ, увеличения диализного времени и белковой квоты, лечением анемии. При уремическом перикардите диализное время увеличивают до 15–20 ч/нед. На ПАПД обратимости синдрома недодиализа достигают гораздо реже, чем на гемодиализе.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАЛИЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Выделяют острые (см. главу «Ургентные состояния в нефрологии») и хронические осложнения диализного лечения.

Уремические остеодистрофии и диализный амилоидоз

Уремическая остеодистрофия — частое и тяжёлое осложнение диализного лечения ХПН. Перелом бедра наблюдают у диализных больных в 17 раз чаще, чем в общей популяции. Выделяют гиперпаратиреоидную, апластическую и алюминиевую остеодистрофии (см. табл. 28-2), для каждой необходима дифференцированная терапия.

У диализных «долгожителей», находящихся на гемодиализе более 6–8 лет, тяжёлая инвалидизирующая остеоартропатия часто вызвана диализным (β_2-микроглобулиновым) амилоидозом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Уремические остеодистрофии сопровождаются болями в костях нижних конечностей, рёбрах, позвоночнике, усиливающимися при движении, давлении; интенсивным кожным зудом. У детей нередко наблюдают отстава-

ние в росте. При выраженном гиповитаминозе D присоединяется проксимальная миопатия. При тяжёлом гиперпаратиреозе с гиперкальциемией часто отмечают аритмии, возникает кальцификация сосудов, сердечных клапанов, кожи, слизистых, внутренних органов, анемия. Уремическая диффузная кальцификация артериол (синдром кальцифилаксии) — тяжёлое проявление выраженного гиперпаратиреоза, развивающееся при произведении Ca×P (мг%) >70. Характеризуется симметричным узелковым поражением кожи дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Несмотря на нормальную артериальную пульсацию, узелки быстро трансформируются в ишемические болезненные некрозы. Прогноз кальцифилаксии неблагоприятный: половина больных погибают от сепсиса. Алюминиевая интоксикация сопровождается остеомаляцией, патологическими переломами, анемией, энцефалопатией (диализная деменция) за счёт нейротоксического действия алюминия.

Диализный амилоидоз характеризуется синдромом запястного канала, оссалгиями с патологическими переломами, полиартритом (напоминающим ревматоидный). Наблюдают поражение крупных суставов, шейного отдела позвоночника, поджелудочной железы (ИНСД).

ДИАГНОСТИКА

Рентгенологическое исследование костей скелета и определение в крови уровня фосфатов, Ca и костной фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) оценивают тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХПН. Более информативные методы лабораторной и морфологической диагностики представлены в табл. 28-2. В случаях, когда концентрация Al в крови повышена незначительно, его уровень определяют в динамике: до и после введения дефероксамина (десфераловый тест). Для диагностики диализного амилоидоза используют сцинтиграфию скелета с β_2-микроглобулином, меченным ^{131}I, а также биопсию кости.

Таблица 28-2. Дифференциальная диагностика различных форм уремической остеодистрофии

Признаки	Формы уремической остеодистрофии		
	гиперпаратиреоидная	**апластическая**	**алюминиевая**
ЩФ (костная фракция) крови	Повышена	Нормальная	Нормальная
ПТГ крови: С-фрагмент N-фрагмент	Резко повышен > 15 N 5–10 N	Нормальный < 5 N < 3 N	Повышен, нормальный 5–10 N < 5 N
Остеокальцин крови	Повышен	Нормальный	Нормальный
Алюминий крови	Нормальный	Нормальный	Повышен
Десфераловый тест	Отрицательный	Отрицательный	Положительный
Трепанобиопсия	Фиброзный остеит	Остеомаляция	Остеомаляция

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении начальной уремической гиперпаратиреоидной остеодистрофии целесообразно сочетание связывания фосфатов в ЖКТ кальция карбонатом с применением малых доз кальцитриола и коррекцией метаболического ацидоза. Свойствами фосфат-биндера обладают и кальцевые соли незаменимых кето/аминокислот. Гиперфосфатемия, обнаруживаемая более чем у половины диализных больных, часто способствует резистентности к кальцитриолу, а при произведении Ca×P (мг%) >60 назначение кальцитриола противопоказано из-за риска кальцифилаксии. Следует учитывать, что длительное применение кальция карбоната и кальцитриола иногда приводит к гиперкальциемии и гиперфосфатемии. С целью коррекции гиперфосфатемии и нормализации произведения Ca×P используют комбинацию кальцитриола с севеламером (ренагелем), низкокальциевый гемодиализ. Перспективна замена кальцитриола на его некальциемические аналоги — 22-оксакальцитриол (максакальцитриол), парикальцитол, фалекальцитриол, доксикальциферол (1-альфа[OH]D_2). Последние ингибируют секрецию ПТГ даже при резистентности к кальцитриолу и мало влияют на всасывание Ca в ЖКТ и его мобилизацию из костей. При лечении тяжёлой гиперпаратиреоидной остеодистрофии для подавления секреции ПТГ используют ударные дозы кальцитриола: 2 мкг 3 раза в неделю в/в или внутрь. При возникновении признаков минерализации скелета (ультразвуковой, биопсийный контроль) и снижении уровня ЩФ крови дозировку активных метаболитов витамина D следует уменьшить.

Хирургическое лечение — паратиреоидэктомию — применяют при отсутствии положительной динамики, неконтролируемой гиперкальциемии, диффузной кальцификации внутренних органов и синдроме кальцифилаксии. Показания к паратиреоидэктомии — см. главу «Ургентные состояния в нефрологии».

При лечении апластической остеодистрофии, когда высок риск гиперкальциемии, более безопасно применение некальциемических аналогов витамина D (см. выше) или сочетания малых доз кальцифедиола с диоксивитом*. Диоксивит* незначительно усиливает реабсорбцию кальция и фосфора в ЖКТ, в меньшей степени, по сравнению с кальцитриолом, ингибирует активность паращитовидных желез.

При лечении алюминиевой остеодистрофии препарат выбора — дефероксамин. Его применяют (от 5 до 40 мкг/кг в/в) 2–3 раза в неделю в течение 3 мес с 4-недельным перерывом. При лечении необходимо следить за изменениями Al крови и данными рентгеноскопии костной ткани. Эффективна также трансплантация почки.

У реноприв ных диализных больных целесообразно мониторирование уровня β_2-микроглобулина крови. При нарастании его концентрации показан перевод на автоматический ПД или на синтетические высокопроницаемые биосовместимые диализные мембраны и применение ГФ (ГДФ), более интенсивно элиминирующей β_2-микроглобулин. При установлении диагноза диализного амилоидоза единственный метод лечения — трансплантация почки.

Анемия у диализных больных

Тяжёлая анемия сохраняется у подавляющего большинства диализных больных, неблагоприятно влияет на отдалённый прогноз. Чаще всего встречают *эритропоэтин-дефицитную анемию.*

ЛЕЧЕНИЕ

Препараты эритропоэтина коррегируют анемию и геморрагический синдром, эффективны при эксцентрической форме гипертрофии левого желудочка, нестабильной стенокардии, ортостатической и интрадиализной гипотензии. При использовании эритропоэтина исчезает анорексия, повышается физическая активность, эректильная функция (у мужчин) и качество жизни в целом, ликвидируется зависимость от гемотрансфузий, возрастает резистентность к инфекциям.

Препараты эритропоэтина делятся на рекомбинантные и синтетические, наиболее широко в клинической практике используются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). В России зарегистрированы препараты эпоэтина альфа (эпрекс®, эпокрин®), препараты эпоэтина бета (рекормон®, эритростим®, веро-поэтин®) и синтетический аналог эпоэтина (дарбепоэтин). Эритропоэтин — белок, синтез которого контролируется уникальным геном; вне зависимости от вида рекомбинантной технологии белок, синтезируемый разными продуцентами, абсолютно идентичен. Биологическая активность эпоэтинов выражается в международных единицах активности, 1 МЕ эпоэтина альфа соответсвует 1 МЕ эпоэтина бета. Различия между препаратами рчЭПО заключаются в особенностях готовых лекарственных форм — жидкие и сухие формы, в стабилизаторе активности — человеческий сывороточный альбумин (эпокрин®, эритростим®) или сложный состав низкомолекулярных компонентов (рекормон®, эпрекс®).

Препараты рчЭПО назначают после оптимизации режима гемодиализа, ликвидации дефицита железа и кровопотерь, коррекции гипоальбуминемии.

К показаниям относят уровень Ht менее 33 %, уровень Hb менее 110 г/л, зависимость от гемотрансфузий, вызванные анемией симптомы поражения миокарда и ЦНС (признаки формирования эксцентрической гипертрофии ЛЖ, плохую переносимость физической нагрузки, снижение эффективности умственной деятельности), а также отставание в росте и развитии у детей на гемодиализе.

Лечение препаратами рчЭПО *противопоказано* при неконтролируемой артериальной гипертензии, а также при аллергической непереносимости лекарства.

Препараты рчЭПО применяют парентерально 2–3 раза в неделю. Фармакодинамика дарбепоэтина альфа обеспечивает необходимый антианемический эффект при введении 1 раз в 2 нед. Подкожный способ введения рчЭПО (рекормон®, эритростим®) не уступает внутривенному (эпрекс®) по эффективности.

Дозировка рчЭПО у больных с ХПН на гемодиализе обычно составляет от 150 до 300 ЕД/кг в неделю, а у больных на ПАПД рчЭПО применяют в 2–3 раза меньших дозировках. Основной принцип лечения больных ХПН —

постепенное достижение целевого гематокрита (Hb). Целевым называют уровень Hb (Ht), обеспечивающий больному с ХПН высокую выживаемость и оптимальный уровень качества жизни при минимальном риске осложнений и побочных эффектов. После достижения целевого Hb дозировку рчЭПО уменьшают на 20–30% и подбирают индивидуально минимальную эффективную дозу, поддерживающую Hb на целевом стабильном уровне. Целевой Hb зависит от индивидуальных особенностей больного и режима гемодиализа.

- Целевой Ht 36–40% (Hb 125–130 г/л) рекомендуют больным с надёжной артериовенозной фистулой в отсутствие гипертензии, коронарного атеросклероза, тяжёлой диализной кардиомиопатии.
- Частичная коррекция анемии (Ht 30–33%, Hb 110–115 г/л) целесообразна у диализных больных с нестандартной артериовенозной фистулой или синтетическим протезом, трудно контролируемой гипертензией, нестабильной ИБС, церебральным атеросклерозом, СД.
- Целевой Ht менее 28% (Hb 90 г/л) показан диализным больным с серповидно-клеточной анемией.
- Еженедельный прирост Hb должен составлять 10–15 г/л, а Ht — 0,5–1%.

Ранние признаки эффективности лечения рчЭПО — ретикулоцитарный криз, быстрое снижение уровня сывороточного ферритина. С другой стороны, когда интенсивное потребление железа активированным костным мозгом адекватно не обеспечивается его поступлением, развивается дефицит железа со снижением уровня ферритина (менее 100 нг/мл), снижением коэффициента насыщения трансферрина ниже 20%, увеличением в крови количества гипохромных эритроцитов (более 10%). В результате эффективность рчЭПО снижается. Эффект рчЭПО снижен при приросте Hb менее 10 г/л/нед (Ht менее 0,5%/нед) и гипопротеинемии, гипоальбуминемии.

Если при сниженном ответе на лечение рчЭПО определяют дефицит железа, необходимо присоединить к лечению препараты железа. На гемодиализе препараты железа следует вводить парентерально. В тех случаях, когда у больного с ХПН со сниженным ответом на рчЭПО отсутствуют признаки дефицита железа, необходим поиск других причин резистентности к эпоэтину:

- нарушений нутритивного статуса;
- синдрома недодиализа;
- бактериальных инфекций (включая туберкулёз);
- хронических кровотечений;
- активности системных заболеваний соединительной ткани;
- тяжёлого гиперпаратиреоза;
- хронической интоксикации алюминием;
- онкологических заболеваний (миеломной болезни);
- влияния лекарств (ингибиторы АПФ, цитостатики, теофиллин).

О связи резистентности к эпоэтину с текущим воспалительным процессом говорит повышение в крови уровня С-реактивного белка более 50 мг/мл.

Побочные эффекты рчЭПО. Включают дефицит железа, гриппоподобный синдром, гипертензию, болезненность мест инъекций при подкожном введении, тромбоз артериовенозной фистулы.

Гипертензия — самое частое дозозависимое осложнение лечения рчЭПО. В основе её патогенеза лежит недостаточная адаптация гемодинамики к последствиям быстрой коррекции анемии. На фоне прогрессирующей системной вазоконстрикции, развивающейся в ответ на нарастание вязкости крови и устранение гипоксической NO-зависимой вазодилатации, исходно гиперкинетический сердечный выброс снижается недостаточно быстро, что и приводит к гипертензии. Гипертензия развивается в первые недели лечения рчЭПО, может сопровождаться острой энцефалопатией (эклампсией) с гипервискозным синдромом. Её выраженность зависит от исходного уровня АД, прироста Hb (Ht) и дозировки рчЭПО.

Для профилактики гипертензии следует начинать лечение с небольших дозировок рчЭПО, вводить его подкожно, контролировать АД и не допускать высокого прироста Hb, «титруя» дозировку. При наличии факторов риска гипертензии или гипертензии в анамнезе дозировку препарата следует повышать не чаще 1 раза в месяц и не более чем на 20 ЕД/кг массы тела, чтобы еженедельный прирост Hb был ниже 10 г/л (Ht — не более 0,5%). При невозможности адекватного увеличения дозировки рчЭПО из-за нарастания дозозависимой гипертензии присоединяют синергисты эпоэтина: андрогены, кальцитриол, левокарнитин.

Кардиологические осложнения у диализных больных

Отличительные особенности кардиологических осложнений у диализных больных — их распространённость и связанная с ними крайне высокая смертность. Так, ИБС в настоящее время выступает главной причиной смертности больных с ХПН на заместительной почечной терапии (гемодиализ, ПАПД, после трансплантации почки).

При ХПН в результате взаимодействия неблагоприятных гемодинамических, метаболических, воспалительных, эндокринных, нейрорегуляторных факторов поражены как миокард (за счёт ремоделирования ЛЖ), так и коронарные артерии, сердечные клапаны, вегетативная нервная система сердца. Развиваются системное уремическое поражение эндотелия (атеросклероз, кальциноз), неокклюзивная кальцификация и фиброз среднего слоя стенки артерий (склероз Monckeberg), ведущий к систолической гипертензии. Независимые факторы риска отдалённой кардиальной смертности у больных с ХПН на гемодиализе отражены в табл. 28-3.

Гипертрофия левого желудочка и диализная кардиомиопатия

- Ремоделирование миокарда левого желудочка формируется в начальной стадии ХПН и прогрессирует по мере утраты фильтрационной функции. Частота ГЛЖ возрастает с 30% (при начальной ХПН) до 80% (при терминальной ХПН).
- При этом на миокард влияют как факторы преднагрузки (гиперволемическая гипергидратация, почечная анемия, гиперфосфатемия), так и постнагрузки (систолическая гипертензия, уремический гиперальдостеронизм, синдром обструктивного ночного апноэ, аортальный стеноз *de novo* за счёт кальцификации клапанов). Эксцентрическая форма ГЛЖ приводит к диастолической дисфункции с ХСН и нестабильностью гемодинамики, что затрудняет эффективное лечение регулярным гемодиализом и увеличивает отдалённую кардиальную смертность в 3–4 раза (см. табл. 28-3).

Таблица 28-3. Независимые факторы риска кардиальной смертности у больных ХПН на регулярном гемодиализе

Фактор	Риск сердечно-сосудистой смертности: кратность увеличения
Стойкое повышение уровня С-реактивного белка крови	5
Гипоальбуминемия	2–3
Анемия	2
Гиперфосфатемия	1,5–2
Выраженная эксцентрическая ГЛЖ	3–4
Нарушение реполяризации: увеличение *Q–T*	1,5–2
Систолическое АД > 180 мм рт.ст.	2,5
Систолическое АД < 90 мм рт.ст.	4
Пульсовое давление > 70 мм рт.ст.	2–3
Кальцификация аортального и митрального клапанов	2,5

Артериальная гипертензия у больных с ХПН

- Обнаруживают у большинства больных с ХПН на гемодиализе и ПАПД. Как правило, это контролируемая объём–Na-зависимая гипертензия, во многом связанная с синдромом недодиализа. Менее чем у 10% диализных больных диагностируют неконтролируемую ренинзависимую гипертензию (паренхиматозную, реноваскулярную). У 15% больных терминальной ХПН старше 50 лет в начале заместительной почечной терапии диагностируют ИБП.
- При длительном лечении регулярным гемодиализом может сформироваться гипертензия *de novo* как осложнение терапии эпоэтином, стероидами, циклоспорином, метаболитами витамина D_3, как проявление тяжёлого гиперпаратиреоза, приобретённой кистозной болезни. Любая форма гипертензии на регулярном гемодиализом ведёт к кардиологическим и сосудистым осложнениям, в первую очередь к прогрессированию ГЛЖ и ускорению атеросклероза. При стойком повышении систолического и пульсового АД кардиальная смертность возрастает в 2–3 раза (см. табл. 28-3).

Нарушения ауторегуляции коронарного кровотока при ХПН

- Вызваны гипертрофией субэпикардиальных артерий с ингибицией неоангиогенеза капилляров миокарда (*small vessel disease*), а также его ремоделированием. По мере прогрессирования ГЛЖ увеличивается несоответствие между массой миокарда и объёмом коронарного кровотока и становится всё более затруднительным максимальное расширение коронарных артерий. Постоянное увеличение коронарного сопротивления при ХПН сопровождается прогрессирующим снижением коронарного перфузионного резерва.
- Указанные нарушения приводят к несостоятельности коронарной ауторегуляции — при снижении систолического АД в первые полчаса сеанса гемодиализа на 30 мм рт.ст. и более коронарный кровоток замед-

ляется, что в условиях эндотелиальной дисфункции и гиперагрегации тромбоцитов приводит к острому коронарному синдрому.

Интрадиализная гипотония

- Падение систолического АД во время очередного сеанса гемодиализа наблюдают у 30% больных ХПН, а при ДН — значительно чаще. В ответ на снижение ОЦК, вызванное диализной ультрафильтрацией, сосудистое русло заполняется неадекватно медленно. Причины интрадиализной гипотонии: выраженная эксцентрическая ГЛЖ с диастолической дисфункцией, а также нарушения венозного (дефект вазоконстрикции) и артериального (анемия, ацидоз, периферическая нейропатия) тонуса.
- Вследствие интрадиализной гипотонии смертность возрастает в 4 раза (см. табл. 28-3).

Быстропрогрессирующая ИБС у больных с ХПН на регулярном гемодиализе

- Многократный рост смертности от ИБС на гемодиализе наблюдают при стойком увеличении уровня С-реактивного белка, фосфатов, гомоцистеина, тропонина Т и липидов (ЛНП, ЛОНП) крови, обнаруживаемом почти у половины диализных больных, а также при выраженности синдрома *malnutrition* и снижении концентрации альбумина в крови — наиболее важного внеклеточного антиоксиданта (см. табл. 28-3).
- Клинически диализный атеросклероз укладывается в MIA-синдром (*Malnutrition Imflammation Atherosclerosis*) с быстро прогрессирующим атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий, *small vessel disease* с ишемической кардиомиопатией, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с анорексией, неуклонной потерей массы тела и гипоальбуминемией, а также эпоэтинрезистентной анемией. В связи с нарушениями реполяризации и иннервации уремического миокарда (увеличение $Q-T$ дисперсии, утрата вариабельности ЧСС) нередко развиваются сложные для диагностики безболевые формы инфаркта миокарда, часто наблюдают кардиогенный и аритмический шок, острую левожелудочковую недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Основные направления лечения и профилактики заключаются в стабилизации гемодинамики (нормализация АД), воздействии на формирование ГЛЖ и прогрессирование ИБС (MIA-синдром).

- *При ренинзависимой гипертензии* (ИБП), неконтролируемой на гемодиализом, наиболее эффективны ангиопластика почечных артерий (хирургическая, стентирование) или нефрэктомия. *При объём–Na-зависимой гипертензии* необходимо в первую очередь устранить синдром недодиализа. В том случае, если гипертензия сохраняется, несмотря на адекватный диализный режим с достижением «сухого веса», переходят к антигипертензивной терапии. Следует отдавать предпочтение кардиопротективным препаратам длительного действия, метаболизируемым в печени, малодиализируемым, не усугубляющим гиперлипидемию и инсулинрезистентность. Наиболее предпочтительно применение ингибиторов АПФ, блокаторов AT_1-рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β_1-адреноблокаторов, а также препаратов эпоэтина. Возможно использование клонидина. При склонности к ортостати-

ческой или интрадиализной гипотонии не следует назначать метилдопу, периферические вазодилататоры, миноксидил, ганглиоблокаторы. Для коррекции интрадиализной гипотонии необходима модификация режима гемодиализа. Она состоит в уменьшении междиализной прибавки массы тела (менее 3%), снижении скорости УФ на гемодиализе (менее 50 мл/кг массы тела), охлаждении (до 35 °С) бикарбонатного диализирующего раствора, в/в инфузии растворов коллоидов и кристаллоидов во время гемодиализа. Из фармакологических средств эффективны веноконстрикторы (мидодрин).

- Следует принимать комплексные меры, предупреждающие и замедляющие прогрессирование MIA-синдрома. Коррекция гиперлипидемии — основная задача. Используют статины, фибраты, замену нефракционированного гепарина низкомолекулярным. Устранение гипоальбуминемии достигается увеличением белково-энергетической квоты в диете, назначением незаменимых кето/аминокислот, а также переходом на более биосовместимые диализные мембраны. Крайне важен контроль сердечного ритма (β_1-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, лидокаин, амиодарон), уровня фосфатов (ренагель), Hb (эпоэтин) и гомоцистеина крови (фолиевая кислота, пиридоксин).
- При развитии на гемодиализе острого коронарного синдрома с нестабильной стенокардией снижают скорость кровотока в диализаторе, уменьшают объём УФ до прекращения болей. Применяют кислород. При артериальной гипотонии используют прессорные амины. После стабилизации АД назначают нитраты, блокаторы кальциевых каналов, β_1-адреноблокаторы.
- При ХСН с низким выбросом эффективна комбинация β_1-блокаторов (метопролола, бисопролола) или карведилола с эпоэтином и блокаторами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон). Возможно использование периферических вазодилататоров (изосорбида мононитрат в сочетании с гидралазином).
- При острой левожелудочковой недостаточности, помимо фармакотерапии, показан срочный гемодиализ с интенсивной УФ, а при отсутствии эффекта — ГДФ с волюметрическим контролем.

Подострый инфекционный эндокардит

Характерное осложнение лечения гемодиализом, развивающееся за счёт инфицирования хронического сосудистого доступа. При этом чаще поражаются клапаны правых камер сердца, аортальные клапаны. Возбудитель ПИЭ, как правило, золотистый стафилококк. Летальность при ПИЭ у больных с ХПН на регулярном гемодиализе достигает 40%.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Типичны интермиттирующая лихорадка с ознобом, нарастание анемии, признаки поражения клапанного аппарата сердца, сердечная недостаточность. Большие диагностические трудности возникают при ПИЭ правых камер сердца, когда нет тромбоэмболий в большом круге кровообращения, а кардиальные шумы возникают поздно и имеют изменчивый характер. ПИЭ трёхстворчатого клапана часто протекает в виде септической или

пневмонической маски. При этом на первый план выходит двусторонняя рецидивирующая пневмония с эмболиями мелких ветвей лёгочной артерии, инфарктами и абсцессами лёгких.

В диагностике ПИЭ важно обнаружение гемокультуры и вегетаций на створках клапанов (при УЗИ). Однако при ХПН нередки поражения клапанов неинфекционного генеза: за счёт кальциноза (при произведении Ca×P (мг%) >65), при первичном или вторичном антифосфолипидном синдроме.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ПИЭ на гемодиализе основана на наблюдении и уходе за сосудистым доступом. Лечение ПИЭ заключается в массивной антибактериальной терапии, назначаемой с учётом результатов посева крови (см. главу «Поражение почек при инфекционной эндокардите») и особенностей фармакодинамики лекарств при ХПН. Эффективным может быть и перевод больного ПИЭ с гемодиализа на ПАПД, что снижает смертность от эндокардита в 4–5 раз. При отсутствии эффекта показано хирургическое лечение ПИЭ. Операция протезирования показана при вовлечении 2 клапанов, рецидивирующих тромбоэмболиях, развитии левожелудочковой недостаточности.

Туберкулёз при заместительной почечной терапии

У больных ХПН на гемодиализе встречается в 10–50 раз чаще, чем у неуремиков. Смертность от него достигает 30%. Часто симптомы атипичны: резистентная к антибиотикам лихорадка, прогрессирующая потеря массы тела, анорексия. Нередки серозиты (упорный перитонит, перикардит, плеврит), гепатомегалия, а также генерализованная лимфоаденопатия. Кроме лёгочного туберкулёза, при уремии часто наблюдаются внелёгочные формы: туберкулёзный спондилит, полимиозит, туберкулёз мочевой системы (в том числе поликистозных почек). Для профилактики обострения туберкулёза на регулярном гемодиализе наиболее эффективен и безопасен изониазид в сочетании с высокими дозами пиридоксина.

Вирусный гепатит

Одна из самых частых инфекций у больных с ХПН на регулярном гемодиализе, значительно ухудшающая результаты трансплантации почки. Вызвана вирусами гепатита B, C, A, D. Реже, преимущественно после пересадки почки, ОВГ вызван цитомегаловирусом (CMV), парвовирусом. Для гепатита A (HAV) типичен фекально-оральный путь заражения. Основной путь заражения HBV и HCV — парентеральный: *посттрансфузионный (*за счёт переливания крови и её препаратов) и *госпитальный (нозокомиальный)* — через аппаратуру, диализаторы, фистульные иглы, инструментарий. Источником заражения может быть инфицированный трансплантат (см. главу «Трансплантация почки»). Вследствие усиления репликации HCV и HBV после трансплантации почки частота хронизации острого гепатита у реципиентов почечного трансплантата выше, чем у больных с ХПН на гемодиализе (80–100% и 30–40% соответственно).

- Особенности течения HBV у больных с ХПН на гемодиализе. Уремический иммунодефицит со сниженной активацией CD4 Т-лимфоци-

тов — причина хронизации гепатита В (за счёт персистирования HBV), а также ухудшения результатов вакцинации (вследствие снижения синтеза HBsAb). У диализных больных преобладают безжелтушные формы ОВГ с исходом в хроническое вирусоносительство в 50% случаев. При диализном ОВГ повышение аминотрансфераз умеренно выражено (не более 2–6 норм), что связано с недостаточностью цитолиза и со снижением синтеза АСТ и АЛТ при ХПН за счёт дефицита витамина B_6. Тяжёлое течение ОВГ наблюдают при заражении носителя HBV дельта-вирусом или вирусом гепатита А. При хроническом вирусоносительстве уровень билирубина, АСТ и АЛТ, как правило, нормальны. Маркёры вирусоносительства — HBsAg-емия или высокий титр HBcAb-IgG в отсутствие HBsAg-емии. Не обнаружено различий в отдалённой выживаемости между носителями HBsAg и диализными больными, неинфицированными HBV, в то же время 8-летняя выживаемость у хронических носителей HBsAg после трансплантации почки почти в 2 раза ниже, чем у вирусоносителей, оставшихся на регулярном гемодиализе. Это объясняется более частым исходом в ХАГ и ЦП у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с диализными больными (50 и 15% соответственно).

- Особенности клиники и течения гепатита D на гемодиализе. Гепатит D (HDV) обусловлен дефектным вирусом-спутником (дельта-агентом), патогенным только в присутствии HBV. При коинфекции (одновременном заражении HBV и HDV) тяжёлое течение острого гепатита D и его хронизацию отмечают редко. Для суперинфекции (заражение HDV на фоне хронического носительства HBV) характерны гепатоспленомегалия, частые рецидивы желтухи и отёчно-асцитического синдрома. В 20% случаев развивается фульминантный гепатит D с подострой дистрофией печени. В 70–80% случаев наблюдают прогрессирующее течение HDV-инфекции с исходом в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному.
- Особенности клинической картины и течения гепатита С на регулярном гемодиализе. Гепатит С протекает бессимптомно или с неспецифическими проявлениями (слабость, анорексия, тяжесть в правом подреберье, криоглобулинемическая пурпура) с обнаружением АТ к HCV в крови и в составе криоглобулинов (см. табл. 28-4). При HCV-инфекции уровень билирубина крови и уровень аминотрансфераз не позволяют оценить тяжесть поражения печени на гемодиализе. Прогрессирующее течение диализного гепатита С прогнозируется при сочетанном инфицировании (HBV, HAV, HIV-коинфекции), в старческом возрасте, при ожирении, СД, хроническом алкоголизме, гемохроматозе. Поэтому особенно диагностически значимы обнаружение репликации вируса, оценка её скорости, а также биопсия печени, обнаруживающая малосимптомно протекающий ХАГ. У HCV-позитивных диализных больных, по сравнению с неинфицированными, отдалённая смертность существенно выше.

Таблица 28-4. Маркёры вируса гепатита B, C и D в различных стадиях вирусной инфекции

Стадии вирусной инфекции	Гепатит B	Гепатит C	Гепатит D
Вирусоносительство	HBsAg, HBcAb-IgG	HCVAb, криоглобулинемия	
Репликация	HBeAg, HBcAb-IgM, HBV-ДНК	HCVAb-IgM, HCV-РНК	HBsAg, HDVAg, HDV-РНК

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Меры *профилактики* ОВГ заключаются в соблюдении противоэпидемического режима, ограничении гемотрансфузий, вакцинации против гепатита B, A.

Высокий риск распространения HBV-инфекции характерен для гемодиализного центра, в котором вакцинированы менее половины больных. Эффект вакцинации снижается при гипоальбуминемии, ожирении, в старческом возрасте, при HCV-инфекции, терминальной ХПН.

При иммунизации персонала центра гемодиализа (20 мкг в/м по схеме 0–1–6 мес) серопротекция (титр HBsAb выше 100 мМЕ/мл) достигается в 95% случаев и сохраняется 5 лет. При вакцинации больных с ХПН на гемодиализе (введение в/м 40 мкг с интервалом 0–1–2–6 мес) лишь в 70% достигается протективный титр АТ (10–100 мМЕ/мл) с нестойким иммунитетом. Через год указанный титр HBsAb сохраняется лишь у 50% вакцинированных диализных больных. Иммунизацию к HBV при ХПН усиливают ранняя вакцинация (при уровне креатинина крови не более 3 мг/дл), изменение способа вакцинации, сочетание вакцины со стимуляторами иммунного ответа. При внутрикожном дробном способе (по 5 мкг по схеме 0–1–6 мес) иммунитет формируется в 8–10 раз быстрее. При этом серопротекция достигается даже у больных с ХПН, резистентных к иммунизации по стандартному в/м способу. С целью усиления эффекта вакцины рекомендуют её комбинацию с левамизолом, интерфероном альфа, интерлейкином-2, колониестимулирующим фактором гранулоцитов-макрофагов. Вакцинопрофилактика HBV одновременно предотвращает гепатит дельта. Рекомендуется вакцинировать HBV- или HCV-инфицированных диализных больных против гепатита A. При этом формируется стойкий иммунитет к HAV. Вакцина против HCV не разработана.

Лечение ОВГ и хронического гепатита вирусной этиологии основано на противовирусной, патогенетической и симптоматической терапии. При наличии хронического вирусного гепатита, внепечёночных системных проявлениях HBV, HCV, остром гепатите C, а также при активной вирусной репликации проводят монотерапию рекомбинантным интерфероном альфа-2b (интрон®). Рибавирин у диализных больных не применяют из-за развития опасного для жизни гемолиза, риск которого повышен вследствие нарушений фармакодинамики. Приём стандартной дозы рибавирина при терминальной ХПН приводит к трёхкратному превышению в крови его терапевтического уровня, поскольку уменьшается выведение рибавирина сморщенными почками и его диализируемость не высока.

Противопоказания к лечению интерфероном альфа-2b — декомпенсированный вирусный ЦП, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, сопутствующие серьёзные поражения сердца, тяжёлый СД.

Критерии эффективности противовирусной терапии: исчезновение репликации вируса, нормализация уровня аминотрансфераз крови, улучшение гистологической картины при контрольной биопсии печени. Персистенцию HCV-РНК (HBV-ДНК) на фоне 12-недельного применения интерферона альфа-2b следует расценивать как резистентность к нему и необходимость отмены. У диализных больных при длительном лечении интерфероном альфа-2b стойкая ремиссия (сохраняющаяся после трансплантации почки) достигается в 40% случаев, что сопоставимо с результатами лечения больных вирусными гепатитами без поражения почек. Перспективны новые пролонгированные лекарственные формы — конъюгированный с полиэтиленгликолем интерферон альфа-2b (пэгинтерферон) с большим периодом полувыведения.

Однако у больных с ХПН на гемодиализе чаще, чем у больных без ХПН, развиваются тяжёлые осложнения терапии интерфероном, в том числе отёк лёгких, усугубление кардиомиопатии, ОНМК, острый панкреатит, злокачественные лимфомы.

При резистентности к интерферону или его плохой переносимости при HBV-гепатите применяют аденозин-арабинозид-5-монофосфат, ганцикловир, фоскарнет натрия, ламивудин, а при HCV-гепатите назначают рибавирин в низких дозах в сочетании с эпоэтином, гемотрансфузиями и мониторингом уровня Hb и скорости гемолиза. Ликвидации хронического вирусоносительства (элиминации HBsAg-емии) может способствовать применение интерферона альфа-2b, фоскарнета натрия.

Патогенетическую терапию глюкокортикостероидами применяют при тяжёлом (фульминантном) течении ОВГ, а также при хроническом вирусном гепатите с системными аутоиммунными внепечёночными поражениями. При развитии острой печёночной недостаточности стандартный гемодиализ заменяют альбуминовым (MARS). Плазмаферез используют при HCV-положительном криоглобулинемическом васкулите.

Приобретённая кистозная болезнь почек

Возникает в большинстве случаев при многолетнем лечении гемодиализом или ПАПД. Характерно образование в корковом и мозговом слое сморщенных почек множественных кист размером 0,5—3 см, заполненных серозным или геморрагическим содержимым. Рост кист приводит к постепенному увеличению размеров почек. При неосложнённой приобретённой кистозной болезни почек (ПКБП) нередко наблюдают нарастание АД, Ht и тенденцию к эритроцитозу вследствие усиления синтеза эндогенного эритропоэтина кистозными почками. Осложнения ПКБП связаны с инфицированием, разрывом, малигнизацией кист. Возможно формирование в кистах конкрементов. Для разрыва кист характерна рецидивирующая макрогематурия или ретроперитонеальное, иногда массивное кровотечение. Удаление почки проводят при нагноении кисты, её малигнизации, которую наблюдают в 30% случаев ПКБП. После успешной трансплантации почки рост кист, как правило, прекращается.

28.2. НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Трансплантация почки — наиболее эффективный метод лечения ХПН в поздних стадиях. При подборе донора почки обязательна совместимость по HLA. Определяют эти антигены серологическими и молекулярно-генетическими методами, последние позволяют выявить специфические нуклеотидные последовательности ДНК.

Однако даже при полной совместимости по HLA (например, если почку берут у родного брата или сестры) 5–10% трансплантированных почек отторгается, часто в первые недели после операции. Реакция отторжения в этих случаях обусловлена сенсибилизацией к антигенам малых комплексов гистосовместимости. Чаще всего возникает относительно слабый первичный иммунный ответ, который легко подавляется современными иммунодепрессантами.

Несовместимость по антигенам системы AB0 сопровождается высоким риском отторжения трансплантата, так как у реципиента есть естественные АТ к антигенам A или B, а в донорской почке на эндотелии экспрессированы антигены A или B. Антигены HLA наследуются кодоминантно: у каждого человека есть 6 антигенов: 2 антигена A, 2 антигена B и 2 антигена DR.

Самые лучшие результаты наблюдают после трансплантации почки родственника I степени (при идентичности антигенов HLA): годичная выживаемость трансплантата составляет 95%. При частичной совместимости по HLA с живым донором (совпадение одного гаплотипа) результаты несколько лучше, чем после трансплантации трупной почки.

Выживаемость трансплантата при пересадке трупной почки статистически значимо снижается при увеличении числа несовпадений антигенов HLA-A, HLA-B и HLA-DR у донора и реципиента трупной почки.

В настоящее время к переливанию крови у диализных больных прибегают очень редко, так как анемию лечат с помощью эпоэтинов. Однако отмечено, что у реципиентов почки, которым не проводилось переливание крови, риск отторжения выше. Установлено, что переливание крови оказывает благоприятный эффект только в том случае, если донор и реципиент не совпадают по ряду антигенов HLA, но совпадают по одному антигену DR и одному антигену B.

Используют изолированную и комбинированную трансплантацию почки. Трансплантацию почки совместно с поджелудочной железой выполняют при ДН, муковисцидозе со вторичным амилоидозом. Трансплантация почки и сердца (протезирование сердечных клапанов) показана при тяжёлом течении подострого инфекционного эндокардита. Пересадку почки вместе с печенью проводят при ХПН у больных с вирусным циррозом печени, при первичной оксалурии I типа, поликистозной болезни почек с одновременным тяжёлым поражением печени.

ПОКАЗАНИЯ

- Плановая трансплантация как альтернатива лечению ХПН с помощью гемодиализа.

- Плановая трансплантация как более эффективный по сравнению с гемодиализом метод: при ДН, диализном амилоидозе, ХПН у детей.
- Ургентная трансплантация вследствие невозможности продолжения гемодиализа: утрата хронического сосудистого доступа, противопоказания к перитонеальному диализу, осложнения, ведущие к неэффективности гемодиализа, — интрадиализная гипотония, хроническая сердечная недостаточность, синдром белково-энергетической недостаточности (*malnutrition*).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для принятия решения о целесообразности трансплантации почки следует располагать информацией об основном заболевании (включая морфологический вариант нефрита и объём проведённой иммуносупрессивной терапии), сопутствующих заболеваниях и осложнениях, особенностях заместительной почечной терапии (длительность, адекватность режима регулярного гемодиализа), а также о психических особенностях больного.

Для выявления противопоказаний к трансплантации проводят ЭКГ и ЭхоКГ, суточное мониторирование АД (при тяжёлой гипертензии), рентгенологическое исследование сердца, лёгких, эндоскопические обследования (ФЭГДС, цистоскопию), исследование крови на маркёры репликации HBV, HCV, АТ к цитомегаловирусу и ВИЧ. Также необходимы консультация психолога, уролога, гинеколога. При соответствующих показаниях проводят дополнительное обследование для исключения туберкулёза, опухоли, цирроза печени или активного хронического гепатита, в том числе биопсию печени.

К **абсолютным противопоказаниям** относят не поддающиеся лечению заболевания реципиента:

- онкологические заболевания в поздних стадиях;
- ВИЧ-инфекцию;
- острый генерализованный сепсис;
- хроническую сердечную недостаточность;
- выраженную дыхательную недостаточность.

Относительные противопоказания

- Заболевания, создающие непреодолимые трудности при трансплантации: психопатии, затрудняющие контакт с реципиентом, болезни магистральных сосудов (тяжёлый атеросклероз, кальциноз, тромбоз бифуркации аорты) и пороки развития мочевых путей, мочевого пузыря (включая дисплазию мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс).
- Нефропатии с рецидивами, ведущими к быстрой гибели трансплантата: анти-БМК-нефриты, ГУС, ФСГС, МКГН I типа, первичная оксалурия.
- Заболевания с риском острых осложнений после трансплантации: ИБС с нестабильной стенокардией, диабетическая макроангиопатия и полинейропатия, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, неконтролируемая АГ, активные формы туберкулёза или вирусных инфекций (HBV, HCV, цитомегаловирус). Трансплантация ин-

фицированным (HBV+ или HCV+) реципиентам безопасна, если при биопсии печени не обнаружен активный гепатит или цирроз печени и отсутствует вирусная репликация (HBV-ДНК, HCV-РНК в крови и печени).

- Пересадка почки больному с ХПН с вирусным циррозом печени или активным хроническим гепатитом возможна только вместе с пересадкой печени. Трансплантация почки от серопозитивного донора (CMV+, HBV+, HCV+), если реципиент серонегативен, противопоказана. Она допустима от донора с HBs-Ag+ реципиенту с протективным титром анти-HBs-Ag в крови или от HCV^+-донора HCV-инфицированному реципиенту.

ПОДГОТОВКА

Коррекция нарушений гомеостаза и уремического эндокринного дисбаланса

Для ликвидации гипергидратации, гиперкалиемии, нарушений КОС и контроля над АГ используют регулярный гемодиализ или ПАПД. Длительность диализного лечения зависит от срока достижения медицинской реабилитации больного. Удлинение диализного лечения (более 3–5 лет) нецелесообразно, так как оно повышает риск отторжения трансплантата и инфицирования донора HBV, HCV. Для подготовки к трансплантации больных с ХПН с нестабильной гемодинамикой, в возрасте старше 60 лет, с ДН при условии сохранной остаточной функции почек предпочтительнее использование ПАПД. При подготовке реципиента с реноваскулярной АГ (ИБП) часто необходима хирургическая коррекция неконтролируемого повышения АД: стентирование *a. renalis*, ангиопластика, нефрэктомия. Для коррекции анемии и улучшения функции миокарда на фоне диализного лечения используют препараты эпоэтина. Ввиду опасности усугубления гиперкальциемии после успешной трансплантации при подготовке к операции диализных больных с уремическим гиперпаратиреозом необходимо достичь снижения уровня кальция крови до нормальных значений, используя низкокальциевый диализирующий раствор, а в тяжёлых случаях — паратиреоидэктомию.

Профилактика инфекционных посттрансплантационных осложнений включает вакцинацию против HBV, санацию очагов инфекции в носоглотке (устранение носительства стафилококка), лечение ИМП. При поликистозе с инфицированными кистами проводят бинефрэктомию.

Иммунологическое типирование

Определяют совместимость донора и реципиента по эритроцитарным антигенам системы АВ0 и резус-фактору. При пробе на индивидуальную совместимость — лимфоцитотоксическом тесте (к сыворотке реципиента добавляют Т-лимфоциты донора) — выявляют АТ к антигенам HLA класса I. Донора считают пригодным, если у реципиента отсутствуют АТ к антигенам HLA класса I, обусловливающие сверхострое отторжение трансплантата. Для выявления АТ к антигенам HLA класса II используют В-лимфоциты донора, экспрессирующие антигены обоих классов — I и II. АТ к антигенам HLA класса II при невысоком титре не являются противопоказанием к трансплантации почки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОТДАЛЁННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В результате трансплантации устраняются свойственное диализным больным субуремическое состояние (азотемия, гипергидратация, ацидоз), объём-натрийзависимая гипертензия, анемия и синдром белково-энергетической недостаточности (*malnutrition*). Происходят замедление прогрессирования гипертрофии левого желудочка (кардиомиопатии), частичная коррекция уремического гипогонадизма (у взрослых), роста и физического развития (у детей). Через полгода после трансплантации признаки гиперпаратиреоза у большинства реципиентов регрессируют, уменьшаются размеры кальцинатов мягких тканей и сосудов. Замедление прогрессирования диализного амилоидоза после трансплантации также ведёт к положительной динамике со стороны остеопатии и суставного синдрома. По сравнению с гемодиализом после трансплантации наблюдают более высокий уровень качества жизни, медицинской и социальной реабилитации.

Осложнения в первые 3 мес после трансплантации

ОСЛОЖНЕНИЯ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Заболевания почечного трансплантата

Отсроченное функционирование трансплантата наблюдают в 35–40% случаев трупной пересадки — при синдроме ишемии-реперфузии трансплантата. При этом сразу после операции отсутствует азотовыделительная функция и развивается выраженная олигурия. Состояние нефункционирующего трансплантата контролируют с помощью радионуклидных и ультразвуковых методов, а также его биопсии. Деятельность нефункционирующего трансплантата можно восстановить путём коррекции гиповолемии, назначения блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил, исрадипин) и фуросемида. Неэффективность указанной терапии с нарастанием ОПН, требующей применения гемодиализа, свидетельствует о развитии острого канальцевого некроза или о его сочетании с кризом отторжения, экстраренальные симптомы которого на фоне гемодиализа часто минимальны. С другой стороны, в условиях острого канальцевого некроза увеличена опасность нефротоксического действия циклоспорина.

Прекращение функции начавшего функционировать трансплантата часто вызвано преренальной, ренальной и постренальной ОПН. Причины ОПН — недостаточный объём инфузионной терапии, острый криз отторжения (см. главу «Ургентные состояния в нефрологии»), острая нефротоксичность (циклоспорин, аминогликозидные антибиотики), тромбоз почечной артерии, обструкция мочеточникового анастомоза, острый пиелонефрит трансплантата. Преренальная циклоспориновая ОПН характеризуется быстрым замедлением КФ вместе с нарастанием АД и экстраренальных симптомов передозировки препарата (тремор, энцефалопатия, гипертрофия дёсен, гиперурикемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз) в отсутствии мочевого синдрома и потери натрия с мочой. Характерна быстрая нормализация КФ и АД после снижения дозы циклоспорина.

Заболевания реципиента

В первый месяц после трансплантации осложнения, связанные с интубацией, катетеризацией мочевого пузыря, раневой инфекцией, вызваны кокковой флорой.

Инфекция мочевых путей, встречающаяся в первые 3 мес после трансплантации у половины реципиентов и приводящая к острому пиелонефриту трансплантата у 2–3% больных, — самая частая причина бактериемии и важный фактор риска сепсиса.

Возбудителями *пневмонии и сепсиса* чаще всего выступают золотистый стафилококк, пневмококк, реже представители грамотрицательной флоры (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Профузное кровотечение из пептической язвы ЖКТ, *психоз*, *стероидный диабет* — осложнения терапии высокими дозами глюкокортикоидов, циклоспорина.

Гиперкальциемический криз — тяжёлое осложнение послеоперационного периода. Инволюция гиперплазированных гиперпаратиреоидных желёз происходит более медленными темпами, чем нормализация почечного синтеза активных метаболитов витамина D_3. При уремическом гиперпаратиреозе с неконтролируемой гиперкальциемией и развитием кожных некрозов производят паратиреоидэктомию. При обратном развитии алюминиевой остеодистрофии может развиться отсроченная гиперкальциемия с реактивным гиперпаратиреозом; в этих случаях паратиреоидэктомия противопоказана.

ОСЛОЖНЕНИЯ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Возможны **заболевания почечного трансплантата:** рецидивы острого криза отторжения, лекарственные поражения (острый канальцевый некроз, аллергический острый тубулоинтерстициальный нефрит, лекарственный рабдомиолиз), рецидив нефропатии в трансплантате. К рано рецидивирующим и повреждающим трансплантат формам нефрита относят анти-БМК-нефриты, первичную оксалурию, ГУС, ФСГС. Активизация оппортунистической инфекции приводит к атаке пиелонефрита, вирусному острому тубулоинтерстициальному нефриту (цитомегаловирус, вирус Эпстайна–Барр, вирус герпеса, полиомавирус). ВК-полиомавирус вызывает прогностически неблагоприятный тубулоинтерстициальный нефрит, нередко сочетающийся с обструкцией мочевых путей, геморрагическим циститом, трудноотличимый от острого отторжения трансплантата.

Заболевания реципиента, как правило, вызваны цитомегаловирусом, полиомавирусом, а также оппортунистическими бактериальными, паразитарными и грибковыми возбудителями.

- Цитомегаловирусная инфекция связана с пересадкой серонегативному реципиенту инфицированной почки, взятой от цитомегаловируспозитивного донора. Возникают лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, поражение лёгких, ЖКТ, ЦНС (ретинит, энцефалит), а также трансплантата (вирусный острый тубулоинтерстициальный нефрит, индукция криза острого отторжения).
- При интенсивной иммуносупрессии у HCV^+-реципиентов в первые полгода после трансплантации может развиться острый фиброзирующий холестатический гепатит, отличающийся быстро прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Парвовирус также вызывает фульминантный гепатит в сочетании с апластической эпоэтинрезистентной анемией.

- В этиологии острой пневмонии, помимо патогенных кокков, важную роль играют *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, *Nocardia*, аспергиллы. Особенно тяжело протекает цитомегаловирусная пневмония при суперинфекции пневмоцистами (*Pneumocystis carinii*), характеризующаяся двусторонним нижнедолевым поражением, тяжёлой дыхательной недостаточностью.
- *Candida albicans* — самый частый возбудитель язвенного стоматита и эзофагита.
- При выраженном лекарственном иммунодефиците развиваются висцеральные формы кандидоза (лёгочная, кишечная), возможен сепсис (грамотрицательный, кандидозный). Наблюдают тяжёлое течение криптококкоза, токсоплазмоза, листериоза, инфекции, вызванной *Herpes zoster*, приводящее к менингоэнцефалиту.
- JC-полиомавирус индуцирует у реципиентов с выраженным иммунодефицитом тяжёлое демиелинизирующее поражение ЦНС — лейкоэнцефалопатию. При этом смерть наступает от мозговой комы и кахексии на фоне потери зрения, гемипареза, деменции.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЧЕРЕЗ 3–4 ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Заболевания почечного трансплантата

Хроническое отторжение (посттрансплантационная нефропатия) — причина потери 80% функционирующих транплантатов. Как правило, осложнение манифестирует на 2-м году трансплантации. У 70% больных развиваются АГ и протеинурия без формирования НС. Типично латентное течение с медленным необратимым снижением КФ и неуклонным нарастанием уровня креатинина крови. Важную роль в диагностике играют мониторирование уровня циклоспорина в крови, а также биопсия трансплантата (интерстициальный фиброз с трансплантационной гломерулопатией).

Циклоспориновая нефропатия развивается при длительном применении высоких доз циклоспорина (10–15 мг/кг/сут), дебютирует на 2–4-м году лечения постепенным снижением КФ, протеинурией без формирования НС, АГ. Почечная недостаточность нарастает относительно медленными темпами и может регрессировать после отмены циклоспорина. Более редкий тяжёлый вариант циклоспориновой нефропатии — гемолитико-уремический синдром.

Диагностически значимо обнаружение симптомов передозировки циклоспорина (см. выше), а также повышение концентрации циклоспорина в крови (более 250 нг/мл). При биопсии трансплантата обнаруживают выраженный интерстициальный фиброз с атрофией канальцевого эпителия и микрокальцификацией стромы, гиалиноз афферентных артериол, гломерулосклероз, тромботическую микроангиопатию.

Рецидив нефропатии в трансплантате наиболее характерен для нефрита при криоглобулинемическом васкулите, болезни Берже, болезни Шёнлейна–Геноха, мембранозного нефрита, мезангиокапиллярный ГН II типа, ДН, амилоидоза АА-типа, цистиноза. Однако повреждающее влияние рецидивов указанных нефропатий на выживаемость почечного трансплантата отсрочено (табл. 28-5). Снижение трёхлетней выживаемости трансплантата наблюдают при вторичном амилоидозе, системной склеродермии, злокачественной АГ, радиационном нефрите, серповидно-клеточной анемии.

Таблица 28-5. Рецидив нефропатии в трансплантате: частота и прогностическое значение

Нозологические формы	Средняя частота рецидива, %	Период полужизни трансплантата при рецидивах нефропатии, г
Анти-БМК-нефрит	10–30	<1
ФСГС	15–50	1–2
МКГН I типа	50	2–3
Мембранозная нефропатия	20–30	4–5
IgA-нефропатия	50	6–7
Геморрагический васкулит	50	5–6
Гемолитико-уремический синдром	10–50	<1
ДН	100	8–10
Гипероксалурия I типа	100	1
Вторичный (АА) амилоидоз	10–40	4–5

Другие заболевания, поражающие трансплантат, обусловлены иммунодефицитом, метаболическими и сосудистыми осложнениями. Причиной поражения трансплантата могут быть ГН *de novo* за счёт вирусной репликации (HCV+ мезангиокапиллярный ГН, HBV+ мембранозный нефрит), обострение хронического пиелонефрита, туберкулёз трансплантата, опухолевые (лимфома, саркома, миелома) и сосудистые (стенозирующий атеросклероз *a. renalis*) болезни.

Заболевания реципиента

- *HBV- и HCV-инфекции* характеризуются высокой (почти 100%) частотой хронизации и прогрессирующим течением хронического гепатита, приводящего в 50–80% случаев к формированию цирроза печени, в 10–15% — к гепатоцеллюлярной карциноме. При гепатите B, HDV-суперинфекции, а также при коинфекции (HBV+HCV) обнаруживают выраженные воспалительные и склеротические изменения в печени, обусловливающие тяжёлый прогноз. Десятилетняя выживаемость как HBs-Ar$^+$ (55%), так и HCV$^+$ реципиентов (65%) существенно ниже, чем неинфицированных (80%). При этом печёночная недостаточность и грамотрицательный сепсис выступают главными причинами смерти у HBs-Ar$^+$-реципиентов уже к пятому году трансплантации почки. У HCV$^+$-реципиентов также в 10 раз возрастает риск смерти от сепсиса. Десятилетняя выживаемость почечного трансплантата у HBV$^+$- и у HCV$^+$-реципиентов существенно ниже, что, возможно, связано с влиянием указанных вирусов на частоту развития в трансплантате нефрита *de novo* и на тяжесть кризов отторжения.
- Вирус Эпстайна–Барр резко активизируется в условиях лекарственной иммуносупрессии. Его репликация ведёт к посттрансплантационному лимфопролиферативному заболеванию (PTLD) — на раннем этапе с доброкачественной обратимой гиперплазией B-лимфоцитов, в развёрнутой стадии — с формированием B-лимфомы. Характерны системное увеличение лимфатических узлов, лихорадка, быстрая потеря массы

тела, очаги в ЦНС, ЖКТ, трансплантате. Морфологические изменения при PTLD в трансплантате бывает сложно дифференцировать от криза острого клеточного отторжения.

- *Туберкулёз и микобактериозы* нередко протекают в виде тяжёлых генерализованных форм: милиарного туберкулёза, туберкулёзного менингита, сепсиса Ландузи, поражения костного мозга с панцитопенией. Возможен туберкулёз трансплантата. Микобактериозы вызваны атипичными микобактериями (*M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*). Наблюдают двусторонне прогрессирующее поражение верхних отделов лёгких с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам (см. табл. 28-7) и распространением инфекции в лимфатические узлы, костный мозг, печень, костную ткань, ЦНС.
- *Онкологические заболевания* встречаются у реципиентов почечного трансплантата во много раз чаще, чем в популяции, что связано с уремическим иммунодефицитом и длительной лекарственной иммунодепрессией. Особенности онкологических осложнений представлены в табл. 28-6.

Таблица 28-6. Опухоли, развивающиеся в условиях иммунодепрессии при трансплантации почки

Вид злокачественной опухоли	Этиологические факторы
Базалиома, плоскоклеточный рак кожи, меланома	Иммуносупрессия азатиоприном
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание и неходжкинские В-лимфомы, плазмоцитомоподобная В-лимфома	Иммуносупрессия иммуноглобулином антитимоцитарным, муромонабом-CD3, циклоспорином с репликацией вируса Эпстайна–Барр
Саркома Капоши	Иммуносупрессия иммуноглобулином антитимоцитарным, микофенолата мофетилом, глюкокортикоидами с репликацией вируса герпеса человека 8-го типа
Гепатоцеллюлярная карцинома, криопродуцирующая В-лимфома	Иммуносупрессия циклоспорином с репликацией HCV
Рак шейки матки	Иммуносупрессия циклоспорином с репликацией вируса папилломы и репликацией вируса герпеса человека 2-го типа
Аденокарцинома сморщенных почек	Иммуносупрессия при наследственном поликистозе или приобретённой кистозной болезни почек
Рак мочевого пузыря, почечной лоханки	Иммуносупрессия при анальгетической нефропатии, балканской нефропатии
Аденома паращитовидных желёз	Уремический гиперпаратиреоз
Фиброаденома молочных желёз	Уремический гипогонадизм

- *Артериальную гипертензию* АГ наблюдают у реципиентов почечного трансплантата в 70% случаев, при плохом контроле она неблагоприятно влияет на выживаемость трансплантата. На фоне уменьшения массы действующих нефронов трансплантата и нарушения ауторегу-

ляции тонуса афферентных артериол формируется внутриклубочковая гипертензия с гломерулосклерозом и исходом в ХПН. В первую очередь необходимо исключить АГ как проявление острого или хронического отторжения. Другая частая причина повышения АД — длительное применение циклоспорина, глюкокортикоидов. Циклоспориновая АГ обусловлена его ингибирующим действием на активность фосфатазы кальцинейрина в ЦНС и почках. Развивающиеся активация симпатической нервной системы, задержка натрия почками и вазоконстрикция приводят к формированию гипертензии. Артериальная гипертензия может быть вызвана стенозом артерии трансплантата (послеоперационным, атеросклеротическим), гиперпродукцией ренина сморщенными почками реципиента, рецидивом нефропатии в трансплантате, посттрансплантационным эритроцитозом, а также генетическими факторами (пересадка почки от донора с предрасположенностью к АГ).

- *ИБС и гипертрофия левого желудочка* после трансплантации почки прогрессируют медленнее, чем у больных с ХПН на фоне регулярного гемодиализа. Однако частота отдалённой смертности от кардиологических заболеваний у реципиентов почечного трансплантата высока — в 10–15 раз превышает смертность в общей популяции. Более 30% реципиентов умирают от инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма.
- *Посттрансплантационный диабет* развивается *de novo* у 20% реципиентов, представляет собой вариант инсулиннезависимого диабета и часто сопровождается ожирением, АГ и другими признаками метаболического синдрома. Факторы риска посттрансплантационного диабета — преклонный возраст, наличие диализного синдрома *malnutrition*, лечение глюкокортикоидами, ингибиторами кальцинейрина (особенно такролимусом). При присоединении посттрансплантационного диабета у реципиентов в 2 раза возрастает отдалённая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.
- *Посттрансплантационный эритроцитоз* развивается у 10–15% реципиентов на первом году пересадки. Чаще он вызван активацией синтеза эпоэтина в собственных почках, реже обусловлен стенозом артерии трансплантата. Наблюдают плеторическую гипертензию с высоким риском тромбоэмболий в сосудах большого и малого круга кровообращения. У 25% реципиентов в течение 2 лет наступает спонтанная ремиссия эритроцитоза, у остальных он персистирует и ухудшает выживаемость.
- *Асептические костные некрозы* — наиболее частое поражение костной системы (5–6% случаев), формирующееся в первые 3 года после пересадки, возникают вследствие применения высоких доз глюкокортикоидов при частых кризах отторжения. Происходит поражение крупных суставов, что нередко ведёт к инвалидизации реципиента.

ЛЕЧЕНИЕ

После пересадки почки реципиент получает активную иммуносупрессивную терапию, включающую цитостатики, глюкокортикоиды и антилимфоцитарные АТ.

Острое отторжение трансплантата происходит с участием Т-лимфоцитов, специфических к антигенам донора. В то же время в инфильтрате находят

множество В-лимфоцитов, плазматических клеток, нулевых клеток (в том числе NK-лимфоцитов и клеток — эффекторов антителозависимой клеточной цитотоксичности) и макрофагов.

Преобладающий механизм иммунного ответа (клеточный или гуморальный) и степень повреждения трансплантата определяются генетическими различиями донора и реципиента и степенью сенсибилизации. При этом чем больше реципиент сенсибилизирован к антигенам донора, тем выше риск антителозависимых повреждений сосудов.

В отторжении трансплантата играют роль:

- цитокины: IL-1–4, 6, 10, 12;
- ФНО-альфа;
- интерферон гамма.

Выработка интерферона гамма Т-лимфоцитами усиливает экспрессию антигенов HLA на клетках эндотелия. IL-2 — главный фактор роста Т-лимфоцитов, стимулирующий пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 или лимфоцитов CD4, — вырабатывается основным типом Т-хелперов — Th1. Тип Th2 продуцирует факторы роста В-лимфоцитов (например, IL-4).

Если в реакции отторжения трансплантата преобладает клеточный механизм иммунного ответа, то при морфологическом исследовании в пересаженной почке картина острого ТИН. Для гуморального механизма иммунного ответа характерен острый ангиит с поражением мелких и средних артерий трансплантата, а нередко и с сопутствующим гломерулитом. Степень повреждения трансплантата и успех проводимой иммунодепрессивной терапии во многом определяются характером иммунного ответа (преобладанием клеточного или гуморального механизма).

Сверхострое отторжение развивается, как правило, при высоком предоперационном титре АТ (более 50%) у реципиента к антигенам HLA класса I донора. Ускоренное отторжение рассматривают как вариант сверхострого, поскольку оно также обусловлено преимущественно гуморальным механизмом иммунного ответа и развивается в течение 12–72 ч после операции.

Клеточные механизмы отторжения трансплантата контролируются иммунодепрессантами. Гуморальное повреждение сосудов трансплантата отличается рефрактерностью к традиционной терапии.

Убедительные данные о высокой эффективности микофенолата мофетила позволили предложить различные схемы иммунодепрессивной терапии, включающие этот препарат. Основными из них являются:

- *схема 1* (для профилактики острого отторжения):
  - даклизумаб внутривенно 15 мкг/кг 1 раз в сутки — 5 сут, повторный курс не ранее чем через 3 нед (при условии исчезновения всех признаков токсических эффектов);
  - микофенолата мофетил внутрь по 1 г 2 раза в сутки длительно;
  - преднизолон внутрь 0,5 мг/кг в сутки в 3 приёма 1–2 мес, затем дозу ЛС постепенно уменьшают до поддерживающей;
- *схема 2* (для профилактики и лечения острого отторжения):
  - такролимус внутрь 0,2 мг/кг в сутки длительно (лечение этим препаратом рекомендовано при реакции отторжения, плохо поддающейся лечению циклоспорином);

- ❑ микофенолата мофетил внутрь по 1 г 2 раза в сутки длительно;
- ❑ преднизолон внутрь 0,5 мг/кг в сутки в 3 приёма 1–2 мес, затем дозу ЛС постепенно уменьшают до поддерживающей (15–20 мг в сутки);

■ *схема 3* (для устранения циклоспориновой нефротоксичности):
- ❑ микофенолата мофетил внутрь по 1 г 2 раза в сутки длительно;
- ❑ преднизолон внутрь 0,5 мг/кг в сутки в 3 приёма 1–2 мес, затем дозу ЛС постепенно уменьшают до поддерживающей (5–10 мг в сутки);
- ❑ в ряде случаев — циклоспорин внутрь 2–3 мг/кг в сутки в 2 приёма с интервалом в 12 ч длительно;

■ *схема 4* (для больных СД, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и пожилых пациентов):
- ❑ микофенолата мофетил внутрь по 1 г 2 раза в сутки длительно;
- ❑ циклоспорин внутрь 3–5 мг/кг в сутки в 2 приёма с интервалом в 12 ч длительно;
- ❑ в ряде случаев — преднизолон внутрь 20–30 мг 1 раз в сутки 1–2 мес, затем дозу ЛС постепенно уменьшают до поддерживающей (5–10 мг в сутки) длительно.

Традиционно лечение криза отторжения начинают с назначения сверхвысоких доз глюкокортикоидов (метилпреднизолон внутривенно капельно 0,5–1,0 г/кг, разведя в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1 раз в сутки в течение 3 сут).

Кроме того, возможно повышение доз базисных иммунодепрессантов (например, микофенолата мофетила до 1,5 г 2 раза в сутки и циклоспорина, особенно если отторжение развилось на фоне низкого уровня последнего в крови). Если эффект от терапии есть, он проявляется уже в первые 4 сут.

При кризах отторжения трансплантата, резистентных к терапии глюкокортикоидами, используют ЛС поликлональных (иммуноглобулин антитимоцитарный) или моноклональных (мышиные моноклональные антитела против CD3-лимфоцитов человека) антител к Т-лимфоцитам.

- Иммуноглобулин антитимоцитарный внутривенно 4–5 мг/кг 1 раз в сутки — 14–21 сут.
- Мышиные моноклональные антитела против CD3-лимфоцитов человека внутривенно 5 мг 1 раз в сутки — 10 сут.

При неэффективности данных ЛС иммунодепрессивную терапию дополняют плазмаферезом. В настоящее время проводят клинические испытания моноклональных антител, созданных методами генной инженерии. Препараты моноклональных антител значительно повышают риск развития бактериальных и вирусных инфекций, особенно цитомегаловирусной.

Циклоспорин — наиболее широко применяемый иммунодепрессант. Недостаточно эффективен при высоком риске отторжения (повторная пересадка, сосудистый тип отторжения) и при начавшемся хроническом отторжении. Кроме того, циклоспорин индуцирует АГ, атеросклероз (гиперлипидемия, гиперурикемия, инсулинрезистентность), вызывает гипоперфузию трансплантата с острой (преренальная ОПН) и хронической (циклоспориновая нефропатия) нефротоксичностью.

Такролимус — другой ингибитор кальцинейрина. В отличие от циклоспорина обеспечивает более эффективную профилактику кризов отторжения и устраняет резистентность криза к пульс-терапии глюкокортикоидами. Он

в меньшей степени повышает АД и уровень ЛОНП крови. Однако такролимус, аналогично циклоспорину, обладает нефротоксическим эффектом и вызывает иммунодефицит с активацией оппортунистических инфекций (HCV, цитомегаловирус) и онкогенных вирусов, а по нейротоксичности, способности индуцировать посттрансплантационный диабет и поражения ЖКТ превосходит циклоспорин.

Сиролимус сопоставим по эффективности с ингибиторами кальцинейрина и потенцирует их иммуносупрессивное действие. Он не оказывает нефротоксического эффекта (увеличивает кровоток в трансплантате, приводя к увеличению КФ). Повышенное в начале лечения сиролимусом АД затем нормализуется за счёт ингибирования ангиотензина II и стимуляции синтеза оксида азота. В отличие от ингибиторов кальцинейрина, сиролимус не индуцирует гиперурикемию и репликацию цитомегаловируса и вируса Эпстайна–Барр. Побочные эффекты — усугубление гиперлипидемии, диарея, анемия (отвечающая на эпоэтин), тромбоцитопения, случаи интерстициального лёгочного склероза.

Микофенолата мофетил по механизмам действия близок к азатиоприну, но эффективнее его в 1,5 раза: уменьшает частоту острых кризов отторжения, замедляет прогрессирование посттрансплантационной нефропатии, влияя на гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Лишён нефротоксических эффектов, не влияет на АД, уменьшает число атерогенных факторов риска. Не усиливает репликацию цитомегаловируса, но активирует онкогенные вирусы (вирус Эпстайна–Барр, вирус герпеса человека 8-го типа) и BK-полиомавирус. При гиперурикемии комбинация микофенолата мофетила с аллопуринолом целесообразна, в отличие от крайне опасного сочетания азатиоприн+аллопуринол.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ

Хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) — прогрессирующий тубулоинтерстициальный склероз и атрофия канальцев трансплантата, возникающие вследствие различных как специфических иммунологических, так и неспецифических (гемодинамических и метаболических) воздействий.

В то время как число почечных трансплантатов, функционирующих к концу первого года после операции, к настоящему времени превысило 80% и в ряде центров даже достигло 90–95%, количество пересаженных почек, продолжающих функционировать в течение 5 и особенно 10 лет, существенно не изменилось. Пятилетняя выживаемость первичного трупного трансплантата составляет лишь 58–62%, а десятилетняя — только 42–48%. Около 60% трансплантатов прекращает функционировать в течение первых 10 лет.

Прекращение функционирования пересаженной почки через несколько лет после операции в большей части случаев является следствием ХТН. Сроки её возникновения не зависят от времени, прошедшего с момента операции.

ХТН обусловлена действием как иммунологических — антигензависимых, так и неспецифических неиммунных (гемодинамических, метаболических) факторов. В пользу роли иммунологических факторов свидетельствует связь её развития с неадекватной иммунодепрессивной терапией и кризами отторжения. Установлено, что для реципиентов почки, перенёс-

ших эпизоды отторжения, в отличие от больных, не имевших этого осложнения, характерно относительно раннее (уже через 4 года после операции) прогрессирующее снижение способности почки к концентрированию мочи с исходом в ХПН.

До настоящего времени изучено только одно звено патогенеза прогрессирующей почечной недостаточности в трансплантате — несовместимость по HLA.

В последнее время иммунологическим факторам придают значение лишь в инициировании ХТН, тогда как её прогрессирование связывают главным образом с действием неспецифических (гемодинамических и метаболических) факторов, стимулирующих дальнейшее развитие нефросклероза. В частности, в последнее время значительное внимание исследователей привлечено к роли тубулоинтерстициального повреждения как фактора прогрессирования ХТН.

На экспериментальной модели было продемонстрировано значение повышения АД в механизме развития внутриклубочковой гипертензии в трансплантированной почке.

Считают, что увеличение экскреции белка ведёт к функциональной перегрузке канальцевого эпителия и, как следствие, к активации эпителиальных клеток с повышением продукции ими цитокинов, хемоаттрактантов и факторов роста, что, в конечном счёте, приводит к формированию тубулоинтерстициального склероза. Кроме того, протеины вместе с элементами повреждённой базальной мембраны, проникая в интерстиций, распознаются собственными Т-клетками как чужеродные антигены, что запускает каскад реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Таким образом, в прогрессировании ХТН участвуют те же механизмы, которые определяют развитие нефросклероза в нативных почках.

Ближайшие результаты лечения ХТН оценивают по уменьшению суточной протеинурии, коррекции АГ, стабильности функционирования почечного трансплантата.

Уменьшение массы действующих нефронов с неизбежными при этом изменениями внутрипочечной гемодинамики: гиперперфузией клубочков, повышением в них гидростатического давления и развитием гиперфильтрации — считают важным фактором прогрессирующего гломерулосклероза. Отдалённые результаты лечения ХТН оценивают на основании выживаемости трансплантата (по Kaplan–Meier) через 5 лет после операции. «Почечную смерть» констатируют при повышении уровня сывороточного креатинина более 0,5 ммоль/л.

Протеинурия — одно из характерных проявлений ХТН. На экспериментальных моделях нефропатий было показано, что протеинурия неизбежно приводит к нефросклерозу, в то время как её снижение с помощью диетических и фармакологических воздействий, напротив, замедляет его развитие.

Таким образом, протеинурия — прогностический фактор и фактор риска развития хронического отторжения почечного трансплантата. Её появление тесно коррелирует с повышением АД. Однако в отличие от АГ протеинурию нельзя рассматривать как независимый фактор. Чаще всего она является проявлением антигензависимой, вызываемой кризами отторжения гломерулопатии трансплантата.

В проспективных исследованиях установлено, что для прогноза трансплантата имеет значение не только наличие протеинурии, но и степень её выраженности. При этом период полужизни трансплантата у больных с протеинурией составляет 5,6 года, а у больных без протеинурии — 16,5 года.

У подавляющего большинства больных даже при хорошей функции трансплантата в поздние сроки после операции выявляют признаки *тубулоинтерстициального склероза* (ТИС). ТИС, выявляемый при рутинной биопсии трансплантата через месяцы после операции, являлся фактором риска возникновения в дальнейшем ХТН, а его выраженность обычно строго коррелировала с показателями десятилетней выживаемости трансплантата. При отсутствии ТИС она составляла 90,4%, при умеренном ТИС — 81%, при выраженном — 57,9%.

В свою очередь, гломерулосклероз так же, как и выраженность ТИС, — независимый фактор прогрессирования ХТН.

В качестве возможного фактора, влияющего на скорость прогрессирования ХТН, рассматривают также характер поражения сосудов трансплантата. По данным литературы, выживаемость составляет 82% у больных без морфологических признаков поражения сосудов трансплантата и лишь 42% — у пациентов с этими признаками.

Развитие ишемической ОПН в раннем посттрансплантационном периоде не повышает вероятности хронического отторжения, если функция пересаженной почки в последующем полностью восстанавливается.

Следовательно, в настоящее время накоплены данные, позволяющие рассматривать ХТН как прогрессирующий нефросклероз, в возникновении которого участвуют как иммунные, так и неиммунные факторы. В его прогрессировании главную роль отводят неспецифическим факторам, таким как снижение численности действующих нефронов (морфологическими проявлениями которого являются ТИС и гломерулосклероз), артериальная гипертензия и протеинурия.

В настоящее время вследствие увеличения продолжительности жизни больных с пересаженной почкой возрастает роль атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений в качестве факторов, определяющих отдалённые клинические исходы.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЦИКЛОСПОРИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ

Среди мер, задерживающих прогрессирование нефропатии, выделяют снижение дозы циклоспорина до 3–6 мг/сут. В случае, если такая доза неадекватна (концентрация циклоспорина в крови ниже 100 нг/мл), рекомендуют комбинацию низких доз циклоспорина с блокаторами кальциевых каналов (верапамил), уменьшающими нефротоксичность циклоспорина и препятствующими снижению его концентрации в крови, несмотря на уменьшение дозы. Необходимо исключить применение медикаментов, усугубляющих нефротоксичность циклоспорина (НПВС, салуретики, дигоксин, антиаритмические препараты). Важен контроль АД, однако при выборе гипотензивных средств следует учитывать особенности их взаимодействия с циклоспорином. Эффективна полная отмена циклоспорина — его замена сиролимусом, часто приводящая к стабилизации уровня креатинина крови и коррекции АГ. Конверсию проводят не раньше чем через 8–12 мес после пересадки, на фоне стабильной функции трансплантата.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА НЕФРОПАТИИ В ТРАНСПЛАНТАТЕ

Комбинированная пересадка почки и печени при первичной оксалурии I типа, корригируя дефицит печёночной глиоксилатаминотрансферазы, эффективно защищает почечный трансплантат. При синдроме Гудпасчера пересадка почки допустима, если достигнуто стойкое снижение уровня циркулирующих в крови анти-БМК-антител с помощью иммуносупрессантов и плазмафереза. При ГУС с неконтролируемой АГ перед трансплантацией проводят билатеральную нефрэктомию. После пересадки у больных с ГУС вместо циклоспорина и антилимфоцитарных антител, повышающих риск рецидива ГУС, используют такролимус. При болезни Шёнлейна–Геноха рекомендуют проводить трансплантацию почки не раньше, чем через год после последнего обострения васкулита. При рецидиве ФСГС в трансплантате вводят внутривенно высокие дозы циклоспорина, используют плазмаферез. С целью корригирования рецидива IgA-нефропатии используют ингибиторы АПФ. Назначение колхицина предупреждает отложение амилоида в трансплантате. Эффективного лечения рецидивов мембранозного нефрита и мезангиокапиллярного ГН в трансплантате не разработано.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ при кризе отторжения купируют иммуносупрессивной терапией. Препараты выбора в лечении циклоспориновой гипертензии — блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, исрадипин). Они устраняют вызванную циклоспорином афферентную вазоконстрикцию, а также увеличивают концентрацию циклоспорина в крови без повышения его дозы, что значительно снижает риск нефротоксичности. Салуретики при систематическом применении могут потенцировать нефротоксический эффект циклоспорина. Ингибиторы АПФ не следует назначать при послеоперационном или атеросклеротическом стенозе артерии трансплантата. Для коррекции реноваскулярной гипертензии после трансплантации используют ангиопластику, стентирование. При гиперпродукции ренина почками реципиента производят бинефрэктомию. Последнюю применяют также при посттрансплантационном эритроцитозе — при отсутствии эффекта от фармакотерапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, теофиллином.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Многие из известных факторов риска атеросклероза непосредственно связаны с иммуносупрессивной терапией. Применение глюкокортикоидов приводит к повышению АД, а также уровня триглицеридов и холестерина крови, индуцирует посттрансплантационный диабет, гиперкоагуляцию, ожирение. Частые побочные эффекты лечения циклоспорином — АГ, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, резистентность к инсулину, а также учащение тромбозов за счёт снижения синтеза простациклина и увеличения агрегации тромбоцитов. Поэтому при высоком риске развития атеросклероза целесообразно заменить циклоспорин на такролимус, а азатиоприн — на микофенолата мофетил. Необходим также контроль уровня липидов и С-реактивного белка (статинами), АД (ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов), мочевой кислотой крови (аллопуринолом).

ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Снижение интенсивности иммуносупрессии: уменьшение дозы циклоспорина и особенно отмена антитимоцитарного иммуноглобулина, поликлональных антител — нередко приводит к регрессированию локализованной формы саркомы Капоши, поликлональной стадии В-лимфомы. Наиболее перспективная коррекция режима иммуносупрессии — замена ингибиторов кальцинейрина сиролимусом, уменьшение дозы глюкокортикоидов. У части больных отмечают эффект противовирусной терапии ганцикловиром, ламивудином, интерфероном альфа.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Лечение инфекционных осложнений трансплантации заключается в коррекции режима иммуносупрессии и применении антибиотиков, противовирусных и противопаразитарных препаратов (табл. 28-7). Циклоспорин, глюкокортикоиды и особенно азатиоприн резко усиливают репликацию HBV и HCV, увеличивая вирусемию в 10—30 раз. Выраженную репликацию цитомегаловируса вызывает лечение поликлональными (иммуноглобулин антитимоцитарный) и моноклональными (муромонаб-CD3) АТ, а также длительное применение высоких доз ингибиторов кальцинейрина. Применение интерферона альфа-2b после трансплантации, как правило, не позволяет достичь стойкой ремиссии и существенно повышает риск необратимого криза острого клеточного отторжения. Единственное показание к назначению интерферона альфа-2b после трансплантации — фиброзирующий холестатический острый гепатит С. Лечение рибавирином часто осложнено тяжёлым гемолизом. Возможно применение других препаратов, влияющих на репликацию HBV: ганцикловира, фоскарнета натрия, ламивудина.

При выборе антибиотика следует учитывать, что ряд препаратов (аминогликозиды, сульфаниламиды, цефалоспорины, ацикловир, ганцикловир) могут усиливать нефротоксический эффект циклоспорина. Макролиды, кетоконазол, флуконазол, доксициклин снижают уровень циклоспорина в крови, усиливая его метаболизм в печени.

ПРОГНОЗ

Неудачный отдалённый исход трансплантации в 40% случаев связан с необратимым отторжением трансплантата (в 24% — хроническим, в 16% — острым), в остальных случаях — смертью реципиента с функционирующим трансплантатом. Почти в 60% случаев причина смерти реципиента — сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения. Средняя пятилетняя выживаемость трансплантата варьирует в пределах 70—80% и в первую очередь зависит от степени тканевой совместимости по антигенам системы HLA, адекватности иммуносупрессивной терапии, а также от вида трансплантации.

Пересадка почки от живого родственного донора по сравнению с трансплантатом от трупа характеризуется почти в 2 раза большей отдалённой выживаемостью трансплантатов. Эти различия объясняются редкостью развития ОПН (синдрома ишемии-реперфузии трансплантата), более низкой частотой кризов острого отторжения (в том числе стероидрезистентных), а также применением менее агрессивного режима иммуносупрессии.

Таблица 28-7. Группы антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов, применяемых после трансплантации почки в зависимости от этиологии инфекционного осложнения

Возбудитель инфекции	Группы антибиотиков
E.coli	Цефалоспорины III–IV поколения[1], ампициллин; сульбактам, фторхинолоны, азтреонам, аминогликозиды[1]
Klebsiella, *Pseudomonas aeruginosa*	Фторхинолоны, цефалоспорины III–IV поколения, азлоциллин, тикарциллин, карбапенемы, аминогликозиды, полимиксин B
Стафилококк	Макролиды, рифамицин, ванкомицин, фторхинолоны, цефалоспорины III–IV поколения, фузидовая кислота, карбапенемы
Haemophylus influenzae	Ампициллин, цефалоспорины III поколения, макролиды, ко-тримоксазол, фторхинолоны, карбапенемы
Легионелла	Макролиды, рифамицин, фторхинолоны
Листерии	Доксициклин, ко-тримоксазол, макролиды
Нокардии	Сульфаниламиды[1], ко-тримоксазол, миноциклин
Атипичные микобактерии	Рифамицин, этамбутол, циклосерин, ломефлоксацин, кларитромицин
HBV, HDV, HCV	Интерферон альфа[2], ламивудин, фоскарнет натрия, рибавирин
Вирус простого герпеса	Ацикловир[1]
Цитомегаловирус	Ганцикловир[1], антицитомегаловирус-иммуноглобулин
Токсоплазмы	Сульфаниламиды, доксициклин, метронидазол
Пневмоцисты	Ко-тримоксазол, пентамидин
Аспергиллы	Амфотерицин B, итраконазол, флуцитозин
Криптококки	Флуконазол, флуцитозин
Candida	Нистатин, кетоконазол, итраконазол

[1] Могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.
[2] Могут индуцировать криз острого отторжения.

Глава 29
Хроническая болезнь почек

В большинстве развитых стран существует постоянная тенденция к неуклонному росту числа людей со стойким снижением функции почек. В настоящее время ХПН, в том числе её этап, требующий крайне дорогостоящих методов лечения, — постоянного амбулаторного перитонеального диализа, программного гемодиализа и/или трансплантации почки — общепопуляционная проблема. Опасность для пациентов с почечной недостаточностью представляет постоянно сохраняющийся риск её прогрессирования, иногда драматически быстро возрастающий при нерациональном применении лекарственных препаратов, инвазивных методов обследования и лечения или при обострении сопутствующих заболеваний. Кроме того, у таких больных высока вероятность сердечно-сосудистых осложнений, нередко фатальных и развивающихся в молодом возрасте.

Результаты эпидемиологических исследований, направленных на выделение основных факторов, предрасполагающих к ухудшению функции почек, свидетельствуют, во-первых, о том, что распространённость почечной недостаточности в общей популяции обусловлена, в первую очередь, не теми заболеваниями (ХГН, первичный и при системных заболеваниях, амилоидоз почек и др.), при которых больной, как правило, оказывается под наблюдением нефролога. Во-вторых, многие популяционные факторы риска почечной недостаточности оказались сходными с таковыми для болезней сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, подразумевает общность многих методов первичной и вторичной профилактики (см. также «Образ жизни и хронические заболевания почек»). Наконец, при стойком ухудшении функции почек требуются терапевтические мероприятия, направленные не только на её сохранение, но и на предупреждение осложнений, в том числе сердечно-сосудистых. Эффективность многих методов лечения (например, препаратов рекомбинантного эритропоэтина, используемого при нефрогенной анемии) доказана в контролируемых исследованиях. Использование этих препаратов у больного с ХПН независимо от её этиологии, контроль результатов и нежелательных явлений должны рассматриваться как задача не только нефролога, но и врача общей практики и многих других специалистов. В этой связи необходимо унифицировать подходы к диагностике, лечению и профилактике ХПН в общей популяции, чему способствует использование предложенного Национальным почечным фондом (National Kidney Foundation, США) понятия «хроническая болезнь почек».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Под хронической болезнью почек понимают признаки любого поражения почек, которое может прогрессировать вплоть до ТПН. Выделяют несколько стадий хронической болезни почек (табл. 29-1), один из ключевых маркеров, используемых для их разграничения — величина СКФ.

Таблица 29-1. Стадии хронической болезни почек (US National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

Стадия	Описание
Стадия 1	Признаки поражения почек, в том числе изменения мочи и/или данные методов визуализации, при нормальной или повышенной СКФ (≥90 мл/мин/1,73 м^2)
Стадия 2	Признаки поражения почек при СКФ, составляющей 60–89 мл/мин/1,73 м^2
Стадия 3	СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2
Стадия 4	СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м^2
Стадия 5	Терминальная почечная недостаточность — СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2

Таким образом, хроническая болезнь почек — наднозологическое, в большей степени синдромное понятие, ориентируясь на которое можно с большей точностью не только описать почечную функцию, но и оценить риск её необратимого ухудшения и рационально спланировать лечебные мероприятия. Констатация хронической болезни почек, в том числе тех её стадий, которые характеризуются снижением СКФ, не отменяет необходимость верификации почечного процесса с чётким обозначением нозологической формы и, по возможности, выделением этиологических факторов. Начиная с 3-й стадии хронической болезни почек, целесообразна постановка пациента на учет в региональном центре заместительной почечной терапии: как правило, у него уже наблюдаются анемия, нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, развивающаяся *de novo* или нарастающая АГ, которые требуют обязательной коррекции ещё до начала программного гемодиализа и/или трансплантации почки.

Вместе с тем, хотя коррекция этих осложнений и приобретает при хронической болезни почек 3-й и последующих стадий решающее значение с точки зрения долгосрочного прогноза, даже на этом этапе, никогда не следует ограничиваться только подготовкой пациента к заместительной почечной терапии. Попытки патогенетического лечения основного заболевания, лежащего в основе стойкого снижения СКФ, всегда обоснованы и в ряде случаев позволяют добиться частичного или полного восстановления функции почек. Примеры тому — опыт сочетания иммунодепрессантов, противовирусных препаратов и повторных плазмаферезов при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом ГН, применение антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов, варфарина) при поражении почек в рамках тромботических микроангиопатий (антифосфолипидный синдром), реваскуляризация при стенозе магистральных почечных артерий различного происхождения.

Наряду с доступными в настоящее время методами патогенетической терапии, в длительном ведении нефрологического больного велика роль средств, замедляющих темп ухудшения почечной функции за счёт воздействия на общие для большинства хронических нефропатий механизмы прогрессирования. Использование таких препаратов рассматривают в рамках так называемой нефропротективной стратегии (см. главу «Нефропротективная стратегия»). Благодаря нефропротективной стратегии удаётся существенно отдалить ТПН при ряде заболеваний, сопровождающихся значительной протеинурией, в том числе весьма распространённых, например при ДН. Особо подчеркнём, что многие компоненты нефропротективной стратегии можно, хотя и с некоторыми ограничениями, применять и при существенном снижении СКФ: они по-прежнему эффективны. Именно вследствие этого попытки замедления прогрессирования почечного поражения оправданы на любой стадии хронической болезни почек.

Очевидно, что хроническую болезнь почек нужно отражать в диагнозе и у пациентов, исходно не считающихся нефрологическими, поскольку стойкое снижение СКФ может быть осложнением заболеваний, для которых вовлечение почек не характерно, или, ещё чаще, быть последствием нерационального применения лекарственных препаратов. В связи с этим клиницист любой специальности должен владеть основами интерпретации основных изменений мочи и скрининговыми методами подсчета СКФ: наряду с пробой Реберга, четко продемонстрирована достоверность специальных формул, прежде всего, Кокрофта–Голта и MDRD.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость различных стадий хронической болезни почек в настоящее время интенсивно изучают. Частоту этого заболевания нельзя достоверно оценить лишь по числу случаев ТПН, поскольку многие пациенты с более ранними стадиями болезни, встречающимися существенно чаще, погибают от сердечно-сосудистых осложнений задолго до необратимого ухудшения функции почек. Уточнение эпидемиологических характеристик ранних стадий хронической болезни почек представляет особый интерес в связи с необходимостью выделения факторов риска и разработки своевременных профилактических вмешательств, направленных на снижение количества новых случаев ТПН и связанной с ними потребности в заместительной почечной терапии.

По данным крупных популяционных регистров (NHANES III, Okinawa Study), распространённость хронической болезни почек составляет не менее 10%, достигая более 20% у отдельных категорий лиц (пожилые, афроамериканцы, больные с СД 2-го типа). Её частота в общей популяции остаётся стабильно высокой на протяжении последних 20 лет.

Идентифицированы группы, в которых скрининг на предмет признаков хронической болезни почек (альбуминурия, снижение СКФ) должен быть особенно настойчивым в связи с максимальной её вероятностью:

- пожилые;
- больные с эссенциальной АГ (особенно при поражении органов-мишеней и/или при клинически очевидных осложнениях — ассоциированных клинических состояниях);

- пациенты с СД 2-го типа;
- больные с метаболическим синдромом (ожирение, АГ, инсулинрезистентность, нарушения обмена липопротеидов);
- пациенты, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- курильщики;
- афроамериканцы.

В связи со значительной частотой хронической болезни почек в общей популяции обосновано применение профилактических программ, реализуемых путем активного выявления и воздействия на установленные факторы риска.

ФАКТОРЫ РИСКА

Многие из известных в настоящее время факторов риска хронической болезни почек потенциально устранимы (табл. 29-2), и борьба с ними особенно эффективна при сохранной или незначительно сниженной величине СКФ.

Таблица 29-2. Факторы риска хронической болезни почек

Факторы риска	Варианты
Неустранимые	Хроническая болезнь почек (особенно с ТПН) у родственников Низкая масса тела при рождении («абсолютная олигонефрония») Раса[1] Пожилой возраст Низкий социально-экономический статус
Устранимые	Артериальная гипертензия Ожирение Инсулинрезистентность/СД 2-го типа Нарушения обмена липопротеидов (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение концентрации ЛНП) Метаболический синдром Гиперурикемия Курение Заболевания сердечно-сосудистой системы Приём некоторых лекарственных препаратов HBV-, HCV-, ВИЧ-инфекция

[1]Риск максимален у афроамериканцев, также повышен у латиноамериканцев и представителей жёлтой расы.

НЕУСТРАНИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Наследственные факторы играют определённую роль в формировании предрасположенности к хронической болезни почек. Так, риск ТПН существенно выше у лиц, у близких родственников которых были зарегистрированы случаи необратимого ухудшения почечной функции, хотя интенсивный поиск генетических факторов хронической болезни пока не привёл к однозначно интерпретируемым результатам. На роль возможных генетических детерминант наиболее обоснованно претендуют гены, отдельные ва-

рианты которых предрасполагают к эссенциальной АГ (I/D полиморфизм гена АПФ, С/Т полиморфизм гена ангиотензиногена и др.). Инсулинрезистентность, СД 2-го типа, ожирение, а также гиперурикемии в семейном анамнезе приводят к закономерному возрастанию риска соответствующих осложнений, в том числе хронической болезни почек.

Чётко установлена связь предрасположенности к хронической болезни почек с **низкой массой тела при рождении**, при которой, как правило, констатируют меньшую по сравнению с рождёнными без дефицита массы тела массу почек и, что особенно важно, снижение числа нефронов в сопоставлении с площадью поверхности тела. Этот феномен, подразумевающий врождённую тенденцию к снижению почечного функционального резерва и большую уязвимость почечной ткани к повреждающим воздействиям (как в функциональном, так и в морфологическом выражении), в том числе и приобретаемым в течение жизни факторам риска хронической болезни почек, получил название **абсолютной олигонефронии**. Особую опасность в прогностическом отношении для лиц с абсолютной олигонефронией представляют состояния, на определённых этапах своего развития сопровождающиеся транзиторной или постоянной гиперфильтрацией — ожирение, эссенциальная АГ, инсулинрезистентность/СД 2-го типа. Гиперфильтрация при сниженном числе функционирующих нефронов быстро приводит к их структурному повреждению, итог которого — прогрессирующий глобальный нефросклероз с постепенной утратой фильтрационной функции почек. Продемонтрировано, что у больных с абсолютной олигонефронией гипертоническое и диабетическое поражение почек отличаются наиболее неблагоприятным течением.

Приведённая закономерность особенно справедлива для у афроамериканцев — популяции, в которой риск хронической болезни почек максимален по сравнению с другими этническими группами. Установлено, что абсолютная олигонефрония характерна для многих афроамериканцев, что, по крайней мере, частично объясняет характерную для них высокую скорость ухудшения функции почек при эссенциальной АГ, СД 2-го типа, а также при хронических недиабетических нефропатиях с протеинурией. Так, например, гипертонический нефроангиосклероз, для которого характерны достоверно большие по сравнению с белыми величины экскреции белков с мочой, у афроамериканцев формируется, иногда опережая поражение других органов-мишеней эссенциальной АГ. Конкретные генетические детерминанты абсолютной олигонефронии (как у афроамериканцев, так и у других народностей) пока не установлены, среди возможных называют варианты генов, кодирующих компоненты РААС (ген АПФ, ген ангиотензиногена) и другие вазоактивные молекулы (эндотелин-1), а также ферменты, участвующие в их синтезе (альдостерон-синтаза, NO-синтаза). Высокая вероятность необратимого ухудшения функции почек у афроамериканцев, несколько в меньшей степени — у латиноамериканцев и монголоидов демонстрируют значение **расы** как фактора риска хронической болезни почек. Именно поэтому борьба с устранимыми, в отличие от расовой принадлежности, факторами риска хронической болезни почек (АГ, нарушения углеводного, липидного обмена, ожирение) у представителей этих этнических групп должна быть максимально активной. Кроме того, роль расы в формировании предрасположенности к хронической болезни

почек следует учитывать при проведении контролируемых клинических исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности методов её предупреждения: результаты, полученные в группах афроамериканцев, латиноамериканцев и монголоидов, желательно анализировать отдельно. Пример подобного подхода — исследование AASK, в котором продемонстрировали высокую эффективность ингибитора АПФ в торможении необратимого ухудшения функции почек у афроамериканцев, страдавших хроническими нефропатиями со снижением СКФ, АГ и протеинурией >1 г/сут. По-видимому, лица, принадлежащие к этническим группам, в которых риск хронической болезни почек наибольший, не являются предпочтительными донорами почечного трансплантата.

Данные, полученные в ходе популяционных исследований, чётко свидетельствуют в пользу не менее чем двукратного увеличения распространённости хронической болезни почек в старших возрастных группах. **Пожилой возраст** — один из ведущих факторов риска хронической болезни почек, что связано как с возрастными инволютивными изменениями почечной ткани, способствующими постепенной её функциональной недостаточности, так и с тем обстоятельством, что у лиц старше 60 лет значительно чаще наблюдают поздние стадии разнообразных хронических нефропатий (диабетическая, уратная, ХГН). Некоторые из них (хронический пиелонефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, анальгетическая нефропатия) возникают преимущественно у пожилых лиц. Кроме того, необходимо учитывать большую, чем у лиц молодого и среднего возраста, вероятность ухудшения почечной функции под действием традиционных нефротоксических влияний — ЛС, гиповолемии. Именно у пожилых они наиболее опасны с точки зрения провокации резкого нарастания почечной недостаточности, нередко трудно устранимого (очевидны ограничения, связанные с выполнением острого гемодиализа у пожилых, определяющиеся большим числом сопутствующих заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистых), приобретающего необратимый характер и быстро приводящего к смерти. В связи с этим пожилых следует особенно настойчиво обследовать на предмет хронической болезни почек, профилактика которой, заключающаяся в воздействии на модифицируемые факторы риска, в этой группе должна быть особенно активной.

Данные некоторых крупных популяционных исследований (NHANES III, ARIC) указывают на увеличение риска хронической болезни почек у лиц с **низким уровнем дохода**, а также в регионах с **низким социально-экономическим статусом**. Нужно уточнять механизмы формирования подобной взаимосвязи: среди возможных причин — чаще наблюдающиеся у бедных слоев населения цивилизованных стран курение и избыточное потребление насыщенных жиров и углеводов, предрасполагающие к непосредственно участвующим в развитии и прогрессировании хронической болезни почек обменным нарушениям. Наряду с этим, среди потенциальных факторов риска хронической болезни почек также называют хроническую инфекцию носоглотки и полости рта, очевидно, также чаще возникающую у лиц с низким уровнем дохода. Выявление неустранимых факторов риска хронической болезни почек особенно важно потому, что при их наличии воздействие на устранимые факторы должно быть особенно активным.

УСТРАНИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Устранимые факторы риска оказывают заметное влияние на формирование предрасположенности к хронической болезни почек в общей популяции. Их контроль, в свою очередь, позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев полностью предупредить необратимое ухудшение почечной функции.

Значение **эссенциальной АГ** как фактора риска хронической болезни почек очевидно и сохраняется, несмотря на существующие в настоящее время возможности антигипертензивной терапии. Формирование гипертонической нефропатии, по-видимому, начинается уже при артериальной гипертензии I степени; благодаря постоянному приёму антигипертензивных препаратов удаётся значительно уменьшить темп развития почечного поражения, но, очевидно, не полностью предотвратить его прогрессирование. В наибольшей степени к гипертоническому поражению почек предрасполагает повышение систолического АД, которое рассматривают как самостоятельный фактор риска хронической болезни почек.

Патогенез гипертонической нефропатии складывается из индуцированной неблагоприятными гемодинамическими условиями (так называемое давление сдвига — перегрузка растяжением сосудистой стенки), вазоактивными молекулами (ангиотензин II, альдостерон) и сопутствующими АГ факторами (окисленные ЛНП и ЛОНП, избыток инсулина, конечные продукты гликозилирования, мочевая кислота, гомоцистеин, гормоны, продуцируемые жировой тканью) глобальной эндотелиальной дисфункции, вовлекающей также почечный клубочек. Постоянная склонность к вазоконстрикции дополняется истощением эндогенных систем вазодилатации, в том числе эндотелийзависимой, ключевой компонент которой — оксид азота (NO). Интенсивность образования последнего значительно снижается за счёт угнетения эндотелиального пула NO-синтазы, а также при накоплении неполноценного предшественника NO — асимметричного диметиларгинина (ADMA), особенно при стойком снижении СКФ.

Гипертоническое поражение почек, таким образом, включает нарастающий глобальный нефросклероз с вовлечением как структур клубочка, так и тубулоинтерстиция, дополняемый дезадаптивной перестройкой внутрипочечных сосудов, главным образом, на территории микроциркуляторного русла. К гипертонической нефропатии предрасполагают длительно существующая эссенциальной АГ, отсутствие и/или неадекватность антигипертензивной терапии; развитие его значительно ускоряется при сопутствующих обменных нарушениях, особенно при ожирении, гиперурикемии, инсулинрезистентности и СД 2-го типа.

Ранние признаки гипертонического поражения почек во многом аналогичны предложенным для хронической болезни почек (табл. 29-3), которая, как правило, развивается параллельно с поражением других органов-мишеней. Особое значение в диагностике гипертонической нефропатии приобретает своевременное выявление микроальбуминурии (см. главу «Клиническое исследование мочи»). Следует иметь в виду, что по мере снижения СКФ выраженность АГ, как правило, нарастает. В большинстве ситуаций препаратами выбора для лечения АГ, сочетающейся с хронической болезнью почек, считают ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов

ангиотензина II, прежде всего вследствие их нефропротективного действия. При выраженном снижении СКФ в процессе применения этих препаратов необходимо тщательно контролировать сывороточные уровни креатинина и калия. Вместе с тем, антигипертензивная терапия при хронической болезни почек в подавляющем большинстве случаев комбинированная: возможно дополнительное применение блокаторов медленных кальциевых каналов (длительно действующих дигидропиридиновых и недигидропиридиновых), β-адреноблокаторов, тиазидных диуретиков (последние в наибольшей степени снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, но утрачивают антигипертензивное действие у лиц со сниженной СКФ, и, кроме того, могут усугублять признаки хронической болезни почек за счёт провокации роста сывороточного уровня мочевой кислоты).

Таблица 29-3. Поражение органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, 2003; Всероссийское научное общество кардиологов, 2005)

Поражение	Диагностика
Гипертрофия левого желудочка	ЭКГ Индекс Соколова–Лайона более 38 мм Индекс Cornell более 2440 мм×мсЭхоКГ Индекс массы миокарда левого желудочка более 125 г/м^2 (мужчины); >110 г/м^2 (женщины)
Признаки утолщения комплекса интима-медия или атеросклеротической бляшки	УЗДГ сонных артерий Толщина комплекса интима-медия более 0,9 мм Атеросклеротическая бляшка
Умеренное повышение уровня сывороточного креатинина	Мужчины — 1,3–1,5 мг/дл (115–133 мкмоль/л) Женщины — 1,2–1,4 мг/дл (107–124 мкмоль/л)
Микроальбуминурия	Экскреция альбумина с мочой 30–300 мг/сут Коэффициент альбумин/креатинин: у мужчин ≥22 мг/г (≥2,5 мг/ммоль), у женщин ≥31 мг/г (≥3,5 мг/ммоль)

Ожирение — один из ведущих факторов риска хронической болезни почек в общей популяции. По мере роста индекса массы тела существенно увеличивается частота ТПН, вероятность которой особенно велика у лиц с абдоминальным ожирением. В настоящее время уточнены клинические и морфологические признаки, а также закономерности прогрессирования нефропатии, ассоциированной с ожирением, в патогенезе которой решающее значение имеют медиаторы, продуцируемые адипоцитами (адипокины) — лептин, ФНО-α, разобщающие белки типов 1 и 2. Продемонстрировано, что снижение массы тела (в том числе и благодаря хирургическим методам лечения) приводит к регрессу хронической болезни почек (подробнее см. главу «Образ жизни и хронические заболевания почек»).

Нарушения углеводного обмена играют роль в развитии хронической болезни почек уже на стадии **инсулинрезистентности**; **СД 2-го типа** — один из главных факторов риска в общей популяции. Диабетическое поражение почек предотвратимо или, по крайней мере, стабилизируется при достижении строгого контроля гликемии и ассоциированных факторов риска

(АГ, нарушения обмена липопротеидов; см. также главу «Диабетическая нефропатия»).

Нарушения обмена липопротеидов, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, предрасполагают к хронической болезни почек и способствуют её прогрессированию, особенно при наличии других факторов риска, например СД 2-го типа. Основная мишень атерогенных фракций холестерина (ЛНП и ЛОНП) — эндотелий почечных клубочков, а также мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипидемия способствует атеросклеротическому поражению почечных сосудов и непосредственно почечной ткани с формированием особого варианта ФСГС — так называемой липопротеидовой гломерулопатии.

Как правило, названные выше устранимые факторы риска хронической болезни встречаются в устойчивой ассоциации, обозначаемой как **метаболический синдром** (табл. 29-4), наличие которого повышает вероятность хронической болезни почек более чем в 3,5 раза. По мере увеличения числа сочетающихся между собой обменных нарушений риск альбуминурии и снижения СКФ нарастает.

К общепризнанным признакам метаболического синдрома не относят гиперурикемию, хотя она является независимой детерминантой АГ и стойкого снижения СКФ. **Гиперурикемию** можно рассматривать как один из наиболее распространенных в популяции факторов риска хронической болезни почек, всегда требующий устранения за счёт соответствующей коррекции образа жизни и назначения аллопуринола (см. также главы «Подагрическая нефропатия», «Образ жизни и хронические заболевания почек»).

Таблица 29-4. Метаболический синдром: общепринятые варианты определения

National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III, 2001	International Diabetes Foundation, 2005
Три или более признака из названных ниже Абдоминальное ожирение — окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см Гипертриглицеридемия — концентрация триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л Низкий уровень ЛВП — у мужчин менее 1 ммоль/л, у женщин менее 1,3 ммоль/л Артериальная гипертензия — АД ≥135/85 мм рт.ст.) Гликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л	**Абдоминальное ожирение**[1] Диагностируют на основании определения окружности талии: мужчины ≥ 94 см; женщины более 80 см **Плюс два и более признака из приведенных ниже** Повышение концентрации триглицеридов более 150 мг/дл (>1,7 ммоль/л) или специфическая терапия гипертриглицеридемии Снижение уровня ЛВП у мужчин менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), у женщин <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или специфическое лечение этого варианта дислипидемии Артериальная гипертензия (систолическое АД ≥130 мм рт.ст., диастолическое АД ≥85 мм рт.ст.) или постоянная антигипертензивная терапия Гипергликемия натощак (более 100 мг/дл, или более 5,6 ммоль/л) Диагностированный СД 2-го типа

[1]Может быть диагностировано и при нормальном индексе массы тела.

Значение **курения** как фактора риска хронической болезни почек обосновано результатами популяционных исследований. Курение имеет значение как на начальных его этапах, индуцируя дисфункцию клубочкового эндотелия с последующим ростом экскреции альбумина и увеличением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек. Все пациенты с хронической болезнью почек должны обязательно отказаться от курения (см. также главу «Образ жизни и хронические заболевания почек»).

Вероятность хронической болезни почек существенно выше у больных с **сердечно-сосудистыми заболеваниями**, особенно при распространенном атеросклерозе и хронической сердечной недостаточности, что объясняют как эффектами сердечно-сосудистых факторов риска, так и стойкой гипоперфузией почек, глобальной и часто нарастающей при развитии относительной гиповолемии и/или усугублении нарушений сократимости миокарда левого желудочка. Кроме того, в условиях гипоперфузии почечная ткань становится особенно уязвимой по отношению к повреждающему действию ЛС — НПВС, антибактериальных и рентгенконтрастных средств.

Приём некоторых **лекарственных препаратов**, особенно длительный, предрасполагает к хронической болезни почек. Наиболее убедительно продемонстрировано значение ненаркотических анальгетиков и НПВС, продолжительное неконтролируемое употребление которых приводит к формированию АГ, отражающей вовлечение почечного тубуло-интерстиция, и, в дальнейшем, к снижению СКФ (см. также «Образ жизни и хронические заболевания почек»).

HBV- и HCV-инфекция приводят к хронической болезни почек за счёт провокации соответствующих вариантов хронических нефропатий (мембранозная нефропатия, HCV-индуцированный криоглобулинемический ГН, поражение почек при HBV-ассоциированном узелковом полиартериите). **ВИЧ**, вызывающий особую форму поражения почек — коллапсирующую нефропатию (фокально-сегментарный склероз с выраженным отеком и коллапсом клубочковых петель) — в настоящее время входит в группу причин почечной недостаточности, требующих заместительной почечной терапии; значение ВИЧ-инфекции непрерывно увеличивается, особенно у афроамериканцев. Своевременное применение комбинации антиретровирусных препаратов позволяет предупредить прогрессирование ВИЧ-ассоциированной нефропатии, клиническими признаками которой, наряду с нарастающим ухудшением почечной функции, являются «большая» (>3 г/сут) протеинурия, не сопровождающаяся гипоальбуминемией и отеками, а также продолжительно остающийся нормальным уровень АД. Значение вакцинации против HBV установлено с точки зрения предупреждения узелкового полиартериита; эффективность противовирусной терапии HBV- и HCV-инфекции в предупреждении других вариантов поражения почек требует дальнейшего изучения.

Число возможных факторов риска хронической болезни почек продолжает постоянно увеличиваться, однако реальное общепопуляционное значение некоторых из них удаётся доказать далеко не всегда. Так, по-прежнему не установлено значение злоупотребления алкоголем как фактора, способствующего снижению СКФ, а часть популяционных исследований даже опровергают его. Тем не менее дальнейший поиск факторов риска хронической болезни почек и подходов к их устранению необходим, прежде всего, с точки зрения повышения эффективности способов предупреждения ТПН и снижения потребности в заместительной почечной терапии.

ДИАГНОСТИКА

Ранние стадии хронической болезни почек, характеризующиеся сохранной или повышенной СКФ, распознают, ориентируясь преимущественно на результаты исследования мочи, при котором выявляют определенные её изменения (протеинурия, гематурия). Всегда необходимо своевременное распознавание преимущественно канальцевых нарушений (см. главу «Канальцевые дисфункции»), в том числе снижения относительной плотности мочи, подтверждаемого результатами пробы Зимницкого и отражающего утрату концентрационной составляющей функции почек, иногда существенно опережающей снижение СКФ. У больных с факторами риска хронической болезни почек обязательно качественное и количественное определение микроальбуминурии (см. главу «Клиническое исследование мочи»).

СКФ оценивают, ориентируясь на результаты пробы Реберга–Тареева и/или расчетные величины, получаемые с использованием формулы Кокрофта–Голта и MDRD. Наряду с общепринятой сывороточной концентрацией креатинина и его клиренсом, для оценки СКФ можно применять более точный маркер — цистатин С, определяемый в крови и моче. Цистатин С — инертное вещество, не вступающее в реакции с веществами, циркулирующими в крови, и компонентами клеточных мембран; в отличие от креатинина, его сывороточная концентрация не увеличивается при катаболизме компонентов поперечно-полосатой мышечной ткани. Сывороточную концентрацию цистатина С можно с большей достоверностью использовать для оценки СКФ у больных с дефицитом массы тела, в том числе у детей и пожилых. Вместе с тем исследование креатинина в крови и моче методом Яффе, очевидно, будут в ближайшее время применять наиболее широко, поскольку другие методы оценки СКФ, в том числе определение цистатина С, остаются крайне дорогостоящими и в связи с этим малодоступными.

Методы визуализации используют в большей степени для уточнения нозологической формы, лежащей в основе хронической болезни почек; большинство из них (компьютерная томография, МРТ, радиоизотопная сцинтиграфия) малопригодны в качестве скрининговых. Вместе с тем при ультразвуковом исследовании почек в ряде случаев выявляют типичные изменения — уменьшение одной или обеих почек, неровность контуров, снижение толщины паренхимы, новообразования — уже на первом этапе обследования.

Выявление хронической болезни почек относится к приоритетным задачам врача любой специальности. Распознавание её, в том числе на ранних стадиях, реально только при своевременном учёте соответствующих факторов риска.

Минимальный набор диагностических методов, необходимых для распознавания хронической болезни почек, включает:

- антропометрию (измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела);
- общий анализ мочи;
- исследование микроальбуминурии (при наличии показаний необходимо даже тогда, когда в разовой порции мочи белок не найден);

- биохимическое исследование крови (обязательно определение креатининемии);
- расчет СКФ по формуле Кокрофта–Голта или MDRD.

При предположении о хронической болезни почек обязательно также неоднократное измерение АД, которое необходимо проводить всегда, даже если при первом обследовании была констатирована нормотензия.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Темп ухудшения почечной функции при хронической болезни почек вариабелен и зависит от нозологической формы, лежащей в её основе. Вероятность прогрессирования почечной недостаточности существенно выше, если имеют место:

- сочетание нескольких факторов риска хронической болезни почек и отсутствие их коррекции;
- сочетание нескольких хронических нефропатий (полиморбидность);
- пожилой возраст;
- неконтролируемая АГ;
- персистирующая протеинурия (особенно >3 г/сут);
- снижение СКФ, отмечаемое при первой констатации хронической болезни почек;
- неконтролируемые обменные нарушения (инсулинрезистентность/СД 2-го типа, дислипопротеидемии, гиперурикемия);
- нерациональное применение ЛС (НПВС, ненаркотические анальгетики, антибактериальные и противогрибковые препараты, рентгенконтрастные агенты);
- хроническая сердечная недостаточность;
- любые сопутствующие заболевания, требующие активного лечения.

Следует особо подчеркнуть, что хроническая болезнь почек ухудшает общий прогноз, снижая продолжительность жизни, не только за счёт собственно формирования ТПН. Лидирующая причина смерти пациентов с хронической болезнью почек — сердечно-сосудистые осложнения: инсульт, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность. Многократное повышение их вероятности при хронической болезни почек объясняется общностью факторов риска, дополняемых появляющимися при снижении СКФ и существенно ускоряющими ремоделирование миокарда и сосудистой стенки гипергомоцистеинемией, анемией и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Сердечно-сосудистые осложнения, в том числе фатальные, нередко отмечают у очень молодых пациентов с хронической болезнью почек.

Хроническая болезнь почек 3-й и последующих стадий ассоциирована со значительным ухудшением прогноза многих хронических заболеваний — инфекционных (в том числе септических состояний), травм и ожогов, других критических состояний, печеночно-клеточной недостаточности. При снижении СКФ достоверно повышается риск любых, но не только почечных, неблагоприятных исходов заболевания.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ

Первичная профилактика хронической болезни почек заключается в выявлении и устранении соответствующих факторов риска. Борьба с ними со-

храняет значение и на этапе вторичной профилактики, позволяя, наряду с уменьшением темпа ухудшения функции почек (табл. 29-5), также добиться снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Последние, наряду с последствиями анемии и нарушениями нутритивного статуса, представляют собой прогностически ведущие осложнения хронической болезни почек, требующие самостоятельных профилактических мероприятий (табл. 29-6).

Таблица 29-5. Подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек

Объект вмешательства	Подходы
Диета	Умеренное ограничение потребления белка [0,6–0,75 г/(кг×сут)][1] Низкосолевая диета — потребление натрия не более 60–80 ммоль/сут (соответствует 4–6 г/сут поваренной соли)[2]
Артериальное давление	Целевое АД <130/80 мм рт.ст. (среднее АД около 92 мм рт.ст.) при отсутствии СД, почечной недостаточности и если протеинурия не превышает 1 г/сут Целевое АД <125/75 мм рт.ст. (среднее АД около 90 мм рт.ст.) — настолько низкое АД, насколько оно достижимо и переносится больным Препарат первого ряда — ингибитор АПФ[3] При недостаточном снижении АД — низкосолевая диета и петлевой диуретик (оправдан также при тенденции к гиперкалиемии и у всех больных с креатининемией >2 мг/дл) При недостаточном эффекте — присоединять блокатор рецепторов ангиотензина II и/или недигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов (последние превосходят по антипротеинурическому действию дигидропиридиновые производные, а также β-адреноблокаторы и α-адреноблокаторы)
Протеинурия	Менее 1 г/сут — необходимо использовать ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II (возможна их комбинация) Микроальбуминурию нужно полностью устранить (негативизация качественного теста)
Параметры, характеризующие обмен глюкозы[4]	Гликированный гемоглобин 7–8%
Дислипопротеидемия	Уровень общего холестерина <5 ммоль/л Уровень холестерина ЛНП <3 ммоль/л В подавляющем большинстве случаев показаны статины
Курение	Полный отказ от курения

[1]Часто бывает не оправданным, поскольку не оказывает существенного нефропротективного действия, но опасно с точки зрения нарушений нутритивного статуса; при предиализной почечной недостаточности можно применять для уменьшения симптомов уремической интоксикации.
[2]Необходимо у всех больных с АГ и/или хронической сердечной недостаточностью.
[3]За исключением стеноза почечных артерий любого происхождения и стойкой тенденции к гиперкалиемии.
[4]При сахарном диабете.

Таблица 29-6. Подходы к предупреждению сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

Осложнения	Вмешательства
Сердечно-сосудистые	Предупреждение или стабилизация гипертрофии левого желудочка; активное лечение бессимптомных нарушений сократимости левого желудочка; патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности Активная антигипертензивная терапия Антигиперлипидемическая терапия Контроль анемии Устранение проявлений гиперпаратиреоза Отказ от курения
Анемия	Целевая величина гемоглобина >110 г/л, следует избегать снижения её ниже 100 г/л Назначение препаратов железа парентерально всем пациентам с хронической болезнью почек IV–V стадий Назначение препаратов эритропоэтина всем пациентам с хронической болезнью почек IV–V стадий
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена	Устранение гиперпаратиреоза Целевая величина кальциемии >2,2 ммоль/л; сывороточной концентрации фосфора <1,8 ммоль/л, паратиреоидного гормона — между нормальным и двукратно повышенным уровнем Уменьшить потребление фосфатов до 800 мг/сут Назначение препаратов кальция и витамина D
Синдром недостаточного питания (*malnutrition*)	Адекватное введение в пищевой рацион белков и рациональная калорийность пищи Устранение метаболического ацидоза

Благодаря рациональному устранению факторов риска и контролю осложнений, как правило, удаётся значительно продлить период, предшествующий заместительной почечной терапии. Вместе с тем всегда необходимо и её своевременное (при СКФ <10 мл/мин) начало.

Цель выявления и предупреждения хронической болезни почек в общей популяции — предупреждение необратимого ухудшения почечной функции и снижение частоты осложнений ХПН, прежде всего сердечно-сосудистых. Наличие хронической болезни почек с указанием стадии всегда должно быть отражено в соответствующей медицинской документации, в том числе на амбулаторном этапе, поскольку во всех случаях требует определенных лечебных мероприятий, одновременно ограничивая применение других (использование некоторых классов антибиотиков, рентгенконтрастных агентов). Борьба с хронической болезнью почек, общепопуляционное значение которой сегодня не вызывает сомнения, требует участия клиницистов различных специальностей, а также работников социальных служб, самих пациентов и их родственников.

Своевременное выявление, предупреждение и лечение хронической болезни почек — один из наиболее эффективных способов увеличения продолжительности активной жизни представителей общей популяции.

Глава 30
Образ жизни и хронические заболевания почек

Факторы, связанные с образом жизни, в настоящее время оказывают существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических болезней почек. Своевременная их диагностика и коррекция в ряде случаев позволяют существенно замедлить прогрессирование нефропатий.

К основным факторам, связанным с образом жизни, относят:

- ожирение;
- нарушения пуринового обмена;
- курение;
- избыточное потребление поваренной соли;
- злоупотребление алкоголем;
- неконтролируемый приём лекарств.

ОЖИРЕНИЕ

Этиология и патогенез

Распространённость избыточной массы тела и ожирения в развитых странах продолжает расти. Среди факторов, предрасполагающих к формированию ожирения в общей популяции, основное место занимают снижение двигательной активности и увеличение доли насыщенных углеводов в рационе. Кроме того, у пациентов с хроническими болезнями почек увеличению массы тела способствует и проводимая терапия, например длительное лечение глюкокортикостероидами, приводящее к развитию медикаментозного синдрома Кушинга.

Доказательством поражения почек при ожирении и отсутствии других предрасполагающих факторов служат результаты наблюдений за больными с ожирением, по разным причинам подвергнувшихся односторонней нефрэктомии. У большинства из них быстро возникала протеинурия, а функция почек начинала необратимо ухудшаться.

Роль ожирения в прогрессировании нефропатий определяют две основные составляющие:

- изменения локальной почечной гемодинамики;
- воздействие на почечную ткань гормонов, продуцируемых жировой тканью.

Изменения локальной почечной гемодинамики у больных с ожирением представлены увеличением СКФ и почечного плазмотока. Даже в отсутствие артериальной гипертензии и СД при ожирении почечная ткань

находится в состоянии хронической гиперфильтрации и гиперперфузии. Изменения почечной гемодинамики у пациентов с ожирением аналогичны ранним стадиям поражения почек при СД 2-го типа и артериальной гипертензии и представляют собой активацию гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатий.

Ожирение вызывает нарушение метаболизма углеводов и мочевой кислоты. Инсулинрезистентность, развивающаяся при увеличении количества жировой ткани, — первый этап патогенеза СД 2-го типа.

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕФРОПАТИЙ

Ускорение прогрессирования нефропатий любого происхождения у больных с ожирением в значительной степени обусловлено непосредственным влиянием гормонов, продуцируемых адипоцитами, на почки. Один из активных регуляторов процессов воспаления и фиброза почечной ткани, лептин, пептидный гормон, вырабатывающийся преимущественно жировой тканью и, в существенно меньших количествах, клетками поперечнополосатой мускулатуры и плацентой.

Физиологическая роль лептина заключается в регуляции энергетического гомеостаза. Взаимодействуя со специфическими рецепторами в гипоталамусе, лептин подавляет синтез нейропептидов, стимулирующих аппетит и пищевое поведение, и индуцирует синтез факторов анорексии. Лептин относят к семейству «гормонов насыщения».

Стойкая гиперлептинемия, отмечаемая у больных с ожирением, не приводит к усилению эффектов этого гормона, что указывает на наличие резистентности к нему. Кроме того, лептин оказывает ряд нежелательных эффектов в периферических тканях, в том числе в почечной (табл. 30-1).

Длительно существующее увеличение концентрации лептина приводит к подъёму АД, что связывают с участием этого гормона в гиперактивации симпатической нервной системы. Кроме того, у больных с ожирением лептин утрачивает присущие ему в норме натрийуретический и диуретический эффекты, способствует задержке натрия. По-видимому, задержка натрия при гиперлептинемии связана со значительным увеличением тонуса симпатической нервной системы.

Лептин принимает непосредственное участие в модуляции процессов воспаления и фиброза почечной ткани. Он стимулирует экспрессию и секрецию ТФР-β эндотелиоцитами клубочков. Кроме того, клетки клубочкового эндотелия под действием лептина начинают продуцировать коллаген IV типа.

Лептин повышает восприимчивость мезангиоцитов к ТФР-β за счёт усиления экспрессии ими специфических рецепторов (II типа). В результате наблюдают увеличение интенсивности пролиферации мезангиальных клеток и продукции ими коллагена I типа. Под действием лептина мезангиальные клетки начинают активно участвовать в процессах почечного фиброгенеза, и через ТФР-β-независимые механизмы, продуцируя коллаген I типа.

При гиперлептинемии уменьшается устойчивость эндотелия клубочков к воздействию активных форм кислорода. Однако большее значение в настоящее время придают именно прямому участию лептина в почечном фиброгенезе за счёт стимуляции продукции эндотелиоцитами и мезангио-

цитами профиброгенных медиаторов и коллагенов. Блокаторы рецепторов лептина, изучаемые в экспериментальных исследованиях, в будущем станут одним из компонентов нефропротективной стратегии, а основным показанием к их применению будет служить ожирение у пациентов с хроническими болезнями почек.

Таблица 30-1. Почечные последствия гиперлептинемии

«Мишень» действия лептина	Эффекты
Эндотелиоцит	Стимуляция экспрессии и секреции ТФР-β Индукция синтеза коллагена IV типа Снижение устойчивости к активным формам кислорода (Reactive Oxygen Species — ROS)
Мезангиоцит	Увеличение экспрессии рецепторов к ТФР-β II типа Усиление пролиферации и продукции экстрацеллюлярного матрикса Индукция продукции коллагена I типа
Общие эффекты	Уменьшение натрийуреза Гиперактивация симпатической нервной системы Повышение системного и внутриклубочкового АД Протеинурия

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных с ожирением наблюдают значительное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, хроническая сердечная недостаточность), некоторых злокачественных опухолей (рак толстой кишки, рак тела матки), синдрома обструктивного апноэ во время сна. В настоящее время почки также относят к числу органов-мишеней при ожирении. Варианты поражения почек при ожирении разнообразны и во многом связаны с обменными нарушениями, сочетающимися с увеличением массы тела.

При нарушениях обмена мочевой кислоты развиваются уратный нефролитиаз, хронический уратный ТИН.

Как диабетическая, так и уратная нефропатии всегда сопровождаются АГ. При ожирении АГ значительно чаще развивается и при отсутствии названных обменных нарушений, и течение её характеризуется более ранним развитием поражений органов-мишеней, в том числе почек.

У больных с ожирением несколько видов нефропатий нередко сочетаются, значительно увеличивая риск ХПН: например, диабетическая, уратная нефропатии и гипертонический нефроангиосклероз.

Ожирение — общепризнанный фактор риска атеросклероза, среди вариантов которого называют ишемическую болезнь почек — двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий, проявляющийся выраженной АГ, резистентной к терапии, и прогрессирующим ухудшением функции почек. Хотя связь между ожирением и риском ИБП не доказана, возможность её развития следует учитывать, особенно у пожилых больных с распространёнными и/или осложнёнными формами атеросклероза.

Ожирение увеличивает риск развития и прогрессирования поражения почек даже в отсутствие ассоциированных заболеваний (СД 2-го типа, АГ), сопровождающихся развитием соответствующих вариантов нефропатий (табл. 30-2).

Таблица 30-2. Опасность ожирения при хронических заболеваниях почек

Заболевание почек	Эффект ожирения
Хронические прогрессирующие нефропатии	Усиление неиммунных механизмов прогрессирования нефропатий (протеинурии, АГ) Независимый фактор прогрессирования почечной недостаточности
Терминальная почечная недостаточность	Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений Увеличение риска хронической сердечной недостаточности при лечении хроническим гемодиализом Трудность адаптации к хроническому гемодиализу
Реципиенты почечного трансплантата	Независимый фактор риска хронической трансплантационной нефропатии Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркёр хронической гиперфильтрации — увеличение экскреции альбумина с мочой (микроальбуминурия). Кроме того, гиперфильтрацию диагностируют, определяя величину СКФ; у больных с ожирением предпочтение следует отдавать расчётным методам.

Лечение

Коррекция массы тела принципиально важна у больных с хроническими заболеваниями почек, в том числе получающих заместительную почечную терапию и реципиентов почечного трансплантата.

Возможности применения немедикаментозных методов у пациентов с ожирением ограничены: подбор диеты затруднён из-за большого количества ограничений, а нормальные показатели физической активности для нефрологических больных не всегда приемлемы. В связи с этим возрастает значение лекарственного лечения ожирения при хронических болезнях почек.

Эффективность и безопасность препаратов центрального действия при хронических нефропатиях не доказаны. Целесообразность их назначения у этой категории больных спорна, поскольку один из побочных эффектов — повышение АД.

Препараты периферического действия — блокаторы желудочно-кишечных липаз (орлистат) не всасываются и, следовательно, не оказывают системного действия. Благоприятное влияние орлистата на величины АД, концентрации атерогенных фракций холестерина (ЛНП) и инсулинрезистентность — дополнительные аргументы в пользу применения этого препарата в нефрологической практике.

Орлистат принимают одновременно с пищей. Целесообразна длительная терапия. Эффективность препарата возрастает при исключении из рациона

животных жиров. Орлистат следует с осторожностью назначать при ХПН, поскольку этот препарат вызывает дефицит витамина D.

Основные побочные эффекты орлистата — диарея и стеаторея. При выраженном синдроме мальабсорбции назначение его нежелательно.

Прогноз

Роль ожирения в прогрессировании нефропатий определяется его прямыми эффектами (хроническая гиперфильтрация, регуляторный эффект лептина), выраженностью сопутствующих метаболических нарушений (инсулинрезистентность, нарушения обмена пуринов), повышением АД. В связи с этим необходимо лечение ожирения у нефрологических больных, поскольку это позволяет уменьшить темп необратимого ухудшения функции почек.

Одним из прогностически неблагоприятных осложнений СД 2-го типа, развивающегося вследствие ожирения, считают ДН.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Гиперурикемией называют концентрацию мочевой кислоты в крови у мужчин, превышающую 6,5 мг/дл, у женщин — 6,0 мг/дл. Примерно 2/3 мочевой кислоты экскретируется почками, меньшую часть выделяет кишечник. В норме урикозурия составляет 400–600 мг/сут. Нарушения обмена мочевой кислоты — один из самых распространённых факторов риска поражения почек в популяции.

Этиология и патогенез

Факторы образа жизни (избыточное питание, злоупотребление алкоголем) способствуют нарушению обмена мочевой кислоты, особенно при наличии наследственной предрасположенности. В свою очередь, нарушения обмена мочевой кислоты (гиперурикозурия, гиперурикемия) вызывают развитие различных вариантов уратной нефропатии, нередко оказывающих большее влияние на прогноз, чем суставная подагра.

Сохранность урикозурической функции почек подразумевает адекватное увеличение экскреции мочевой кислоты (до 2000 мг/сут) при повышении её концентрации в крови. Ранний признак нарушения обмена мочевой кислоты, свидетельствующий об увеличении риска развития поражения почек, — гиперурикозурия при нормальных величинах урикемии. Развитие одного из самых распространённых вариантов уратной нефропатии — хронического уратного ТИН — подразумевает постепенное уменьшение экскреции мочевой кислоты при одновременном нарастании урикемии, приобретающей постоянный характер. Отложение уратов в структурах почечного тубулоинтерстиция вызывает процессы воспаления и фиброза, при отсутствии лечения приводящих к необратимой утрате функций почек.

Уратный дизметаболизм, приводящий к хроническому ТИН, оказывает существенное воздействие на развитие артериальной гипертензии при метаболическом синдроме.

В формировании нарушений обмена мочевой кислоты большую роль отводят наследственной предрасположенности. Установлено несколько врождённых ферментопатий, сопровождающихся тяжёлым уратным дизме-

таболизмом. Описана вторичная гиперурикемия, например, у реципиентов сердечного трансплантата и больных гемобластозами; у последних нередко наблюдают гиперурикозурическую обструктивную нефропатию. Однако даже при наличии вторичных причин нарушений мочевой кислоты, в том числе почечных, решающее значение, как правило, имеют факторы, связанные с образом жизни (табл. 30-3).

Таблица 30-3. Факторы образа жизни, способствующие развитию гиперурикемии

Факторы, способствующие гиперпродукции мочевой кислоты	Факторы, препятствующие компенсаторной гиперурикозурии
Ожирение алиментарное со склонностью к избыточному потреблению мяса Злоупотребление алкоголем Избыточные мышечные нагрузки Хроническая тканевая гипоксия (в том числе гиповентиляция при ожирении, синдроме сонного апноэ)	Хронический уратный ТИН Хронический свинцовый ТИН Избыточный приём петлевых и тиазидоподобных диуретиков Калийтеряющая почка (особенно при приёме диуретиков) Анальгетическая нефропатия Злоупотребление алкоголем

При переедании поступление в организм большого количества пуриновых оснований приводит к гиперпродукции мочевой кислоты, что подтверждается и историческими наблюдениями: эпохи войн с недоеданием сопровождались резким снижением распространённости подагры, а периоды социального благополучия с обильным потреблением пищи приводили к эпидемии этой болезни. В последние годы частота нарушений обмена мочевой кислоты, как и ожирения, в развитых странах продолжает расти.

Алкоголь способствует формированию уратного дизметаболизма как за счёт стимуляции синтеза мочевой кислоты, так и путём угнетения её экскреции. Кроме того, алкогольный эксцесс — один из наиболее действенных факторов, вызывающих острые осложнения у больных с нарушениями обмена мочевой кислоты — суставные (острый подагрический артрит) и почечные (острую мочекислую нефропатию).

Среди других факторов окружающей среды, тесно связанных с образом жизни и участвующих в развитии уратной нефропатии, большое значение придают накоплению в организме свинца в количествах, недостаточных для развития развёрнутой клинической картины хронической свинцовой интоксикации, но вызывающих поражение органов-мишеней, в том числе почек и ЦНС. Наличие в организме свинца в концентрации 9,94–19,87 мкг/дл у детей приводит к развитию неврологических осложнений, а у взрослых сопровождается развитием подагры и артериальной гипертензии.

Спорадические вспышки подагры при попадании в организм свинца неоднократно описаны: хорошо известна распространённость подагры среди аристократов Лондона, которые употребляли вино, доставляемое из Португалии в кувшинах, содержащих свинец под глазированным покрытием. Аналогичные вспышки подагры с поражение почек и АГ наблюдали в Австралии («квинслендский эпидемический нефрит») и в южных штатах США, где для приготовления самодельного виски во время «сухого закона» использовали автомобильные радиаторы, пропаянные свинцовым припо-

ем. В связи с этим уточнение контакта с источниками свинца позволяет установить причины нарушений обмена мочевой кислоты.

Потенциальные бытовые факторы риска накопления свинца:

- перепланировка старых домов или работа с красками, содержащими свинец;
- проживание вблизи оживлённой автомагистрали;
- употребление в пищу овощей и фруктов, растущих вблизи автомагистрали;
- плавка свинца для изготовления рыболовных снастей, пуль, игрушек;
- паяльные работы, связанные с радиолюбительством и домашним ремонтом;
- спортивная стрельба по мишеням, охота;
- употребление питьевой воды, загрязнённой свинцом;
- употребление в пищу дичи, убитой свинцовой дробью;
- самогон, изготовленный в домашних условиях с использованием пропаянного перегонного куба;
- использование кухонных принадлежностей, столовых приборов, содержащих свинцовый припой;
- использование глазированной посуды с покрытием, содержащим свинец;
- использование свинца при изготовлении цветного стекла;
- использование посуды, изготовленной из сплава олова со свинцом;
- употребление средств народной медицины (в том числе трав, содержащих свинец);
- использование косметической продукции, содержащей свинец, — туши для век, краски для волос.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство вариантов уратной нефропатии, в том числе хронический ТИН и уратный нефролитиаз, у значительной части пациентов развиваются при отсутствии атак суставной подагры или (иногда на годы) существенно опережают их развитие.

У больных с гиперурикозурией даже при нормальной концентрации мочевой кислоты сыворотки значительно повышена вероятность острой мочекислой нефропатии — обструкции просвета почечных канальцев большим количеством уратов, сопровождающейся развитием ренальной ОПН. Основные причины острой мочекислой нефропатии — факторы, определяющиеся особенностями образа жизни пациента:

- алкогольный эксцесс и/или одномоментное употребление большого количества мясной пищи;
- потеря большого количества жидкости вследствие длительного пребывания в сауне, инсоляции, тяжёлого физического труда;
- передозировка диуретиков.

Нарушения обмена мочевой кислоты нередко сочетаются с гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и дислипопротеинемиями, инсулинрезистентностью, артериальной гипертензией и ожирением, в том числе абдоминальным, являющимся прогностически наиболее неблагоприятной

формой. При одновременном присутствии нескольких названных факторов диагностируют метаболический синдром.

Признаки метаболического синдрома:

- абдоминальное ожирение;
- артериальная гипертензия;
- инсулинорезистентность (и/или СД);
- гипертриглицеридемия;
- нарушения обмена мочевой кислоты (гиперурикемия, гиперурикозурия);
- гиперхолестеринемия/дислипопротеинемия.

У больных с метаболическим синдромом риск почечных (диабетической и уратной нефропатии) и сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, ОНМК) значительно выше, чем в общей популяции. Уратное поражение почек приводит к развитию наиболее неблагоприятных вариантов артериальной гипертензии с наибольшим подъёмом АД в ночные часы (типа «night-peaker») или без его снижения в это время суток (типа «non-dipper»).

Программа диагностики ранних стадий уратного поражения почек и предрасположенности к нему подразумевает тщательное знакомство с анамнезом; возможно использование специальной диагностической анкеты.

- Наследственный анамнез.
  - Суставная подагра, ожирение, СД, уратный нефролитиаз, хронические болезни почек, сердечно-сосудистые заболевания, мигрень у родственников.
- Факторы образа жизни.
  - Употребление алкоголя.
  - Тип питания (особенно склонность к мясоедству).
  - Лекарственный анамнез (в том числе диуретики, анальгетики).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уратный дизметаболизм диагностируют на основании повышенных концентраций мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и/или увеличения экскреции этого вещества с мочой (гиперурикозурия).

Общепризнанный скрининговый маркёр хронического уратного ТИН — стойкое снижение относительной плотности мочи, определяемое при проведении пробы Зимницкого.

Кроме того, повышение активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и экскреции β_2-микроглобулина с мочой также свидетельствует в пользу этого диагноза.

Проводят измерение концентрации глюкозы, показателей обмена холестерина.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Автоматическое суточное мониторирование АД — при повышении АД по данным случайных измерений.
- УЗИ почек и мочевых путей.

Лечение

При лечении уратного дизметаболизма коррекция образа жизни не менее важна, чем лекарственная терапия.

- Сохранение идеальной массы тела, особенно в семьях с наследственной предрасположенностью к нарушениям обмена мочевой кислоты, в том числе суставной подагре и метаболическому синдрому, — метод первичной профилактики уратной нефропатии. Подобным пациентам целесообразно подбирать диету и режим физических нагрузок.
- Для предупреждения уратного поражения почек необходимо прекратить злоупотребление алкоголем, особенно в дозах, не вызывающих социальной дезадаптации, но приводящих к развитию висцеральных поражений.
- Необходимо исключить ситуации, способствующие гипогидратации (посещение сауны, длительное пребывание в жарком климате), и соблюдать адекватный режим приёма жидкости.

При развитии уратной нефропатии, как правило, следует назначать аллопуринол.

Сочетание артериальной гипертензии с нарушениями обмена мочевой кислоты требует особой осторожности при подборе антигипертензивной терапии. Нежелательны тиазидоподобные диуретики, провоцирующие или усугубляющие гиперурикемию, в то время как блокаторы рецепторов ангиотензина II, уменьшающие реабсорбцию уратов в почечный интерстиций, считаются препаратами первого ряда.

КУРЕНИЕ

Несмотря на постоянную пропаганду, указывающую на значительное увеличение риска хронических обструктивных болезней лёгких, опухолей лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний у курильщиков, а также всё более распространяющуюся систему штрафных санкций за курение на рабочих и в общественных местах, никотиновая зависимость остаётся одной из главных проблем современного общества. В настоящее время курение рассматривают не только как вредную привычку, но и как заболевание, требующее медикаментозной (в том числе заместительной) терапии.

В международной классификации психических заболеваний сформулировано определение никотиновой зависимости. Это заболевание диагностируют при наличии по крайней мере трёх из приведённых в определении DSM-IV критериев, сохраняющихся в течение 12 мес.

- Переносимость эффектов никотина.
- Развитие синдрома отмены при прекращении курения и/или резком уменьшении количества выкуриваемых сигарет.
- Значительная продолжительность периода курения.
- Значительные временные затраты на приобретение табака и процесс курения.
- Негативные последствия курения в отношении социальной, профессиональной или бытовой активности.
- Постоянное желание закурить и/или неудачные попытки отказаться от курения.
- Продолжение курения, несмотря на информированность о вреде для здоровья.

Этиология и патогенез

Несмотря на определённый дискомфорт, испытываемый курильщиком (приступы кашля, снижение переносимости физических нагрузок, увеличение частоты бронхолёгочных инфекций), никотиновая зависимость, как правило, формируется быстро, что связано с некоторыми из эффектов никотина: положительным влиянием его на внимание и работоспособность, уменьшением раздражительности, снижением массы тела.

Необходимость отказа от курения у нефрологических больных была признана ещё в первой половине XX века. Результаты более поздних эпидемиологических исследований подтвердили возможность прямого повреждающего действия курения на почки (табл. 30-4).

При наблюдении за популяциями людей, исходно не страдавших заболеваниями почек, было установлено, что у курильщиков достоверно чаще наблюдают микроальбуминурию и протеинурию, обусловленные любыми причинами. Атеросклеротический стеноз почечных артерий (ИБП), как и распространённый атеросклероз в целом, диагностируют преимущественно у курящих. С курением связывают до 25% всех вновь возникших случаев почечно-клеточного рака.

Таблица 30-4. Механизмы повреждающего действия курения на почки

Механизм	Неблагоприятные эффекты
Гиперактивация симпатической нервной системы	Увеличение АД и ЧСС Извращение суточного ритма регуляции АД Увеличение почечного сосудистого сопротивления Гиперфильтрация (особенно у больных СД) Снижение экскреции натрия
Увеличение продукции эндотелина-1	Спазм внутрипочечных сосудов (в том числе клубочковых) Хроническая ишемия почечной ткани Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиоцитов и мезангиальных клеток Продукция и накопление экстрацеллюлярного матрикса
Индукция дисфункции эндотелия	Нарушение метаболизма простагландинов и тромбоксана Активация факторов тромбогенеза Уменьшение продукции NO Снижение интенсивности эндотелийзависимой вазодилатации Интенсификация адгезии моноцитов к эндотелию
Увеличение образования активных форм кислорода	Атерогенез и дестабилизация атеросклеротических бляшек
Инсулинрезистентность	
Увеличение секреции вазопрессина	Уменьшение диуреза

Механизмы повреждающего воздействия курения на почки разнообразны (см. табл. 30-4), однако большинство из них связано с хроническим повы-

шением тонуса симпатической нервной системы, а также прямой индукцией дисфункции эндотелия. Курение способствует активации или усилению большинства неиммунных механизмов прогрессирования диабетической и недиабетических нефропатий. Кроме того, курение предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХПН, особенно терминальной.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Повреждающее действие курения на почки.

- Общая популяция.
  - Фактор риска микроальбуминурии и протеинурии.
  - Фактор риска ИБП.
  - Фактор риска почечно-клеточного рака.
- Больные с хроническими заболеваниями почек.
  - Способствует формированию АГ.
  - Фактор прогрессирования ДН.
  - Способствует прогрессированию ХПН при недиабетических нефропатиях.
  - Предрасполагает к сердечно-сосудистым осложнениям, в том числе у больных, получающих заместительную почечную терапию.

Лечение

Оправданность отказа от курения у нефрологических больных не вызывает сомнения. Пациента следует детально информировать о риске, связанном с курением, и об отрицательном влиянии никотиновой зависимости на прогноз.

В настоящее время решающую роль в устранении никотиновой зависимости придают методам заместительной терапии. Лекарственные препараты, содержащие никотин, выпускают в различных формах; их эффективность в прекращении курения доказана.

Трансдермальные формы (пластыри) характеризуются большой продолжительностью действия, что повышает удобство их использования. Однако жевательные резинки и спреи эффективны в устранении острой потребности в никотине, а применение последних, кроме того, напоминает акт курения. Выбор формы никотинсодержащего препарата следует осуществлять с учётом предпочтений пациента.

Для лечения никотиновой зависимости также применяют бупропион — антидепрессант, преимущественно вызывающий блокаду обратного нейронального захвата норадреналина. Длительное (не менее 3 мес) применение бупропиона повышает вероятность стойкого отказа от курения. Целесообразна комбинация бупропиона с никотинсодержащими препаратами.

Прогноз

Роль курения в ускорении прогрессирования нефропатий сопоставима с другими общепризнанными факторами (АГ, протеинурия). Кроме того, у курильщиков существенно выше риск сердечно-сосудистых осложнений и злокачественных опухолей, что особенно важно для реципиентов почечного трансплантата, длительно получающих иммунодепрессанты. В связи с этим устранение никотиновой зависимости, в том числе с помощью

медикаментозной терапии, следует относить к числу приоритетных задач врача-нефролога.

ИЗБЫТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ

Значение избыточного потребления поваренной соли в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего АГ, стало очевидным ещё в первой половине XX века. Особенно убедительны результаты обследования некоторых замкнутых этнических групп, употребляющих в пищу определённое (очень высокое или очень низкое) количество поваренной соли. У некоторых индейских племён, проживающих в высокогорных районах Анд, потребляющих крайне незначительное количество соли (не более 0,05 г/сут) с АГ наблюдают очень редко. Напротив, в некоторых популяциях (Португалии, Японии) с традиционно высоким потреблением поваренной соли велика распространённость АГ, в том числе её осложнённых форм.

Результаты крупных популяционных исследований (NHANES I, INTERSALT) свидетельствуют о том, что избыточное потребление соли приводит к стойкому повышению АД и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Потребление большого количества соли — независимый фактор риска поражения органов-мишеней: сердца (гипертрофия левого желудочка) и почек (ТПН).

Значение ограничения потребления соли для нормализации АД многократно подтверждено. Первые клинические исследования, проводившиеся у больных с выраженной АГ, относят к 1940-м годам. В исследовании TONE (Trial of Nonpharmacologic intervention in the Elderly) показано, что резкое ограничение потребления соли пожилыми больными с АГ приводит не только к снижению повышенного АД, но и к уменьшению потребности в антигипертензивных препаратах.

Этиология и патогенез

Содержание животных на высокосолевой диете представляет собой один из самых часто используемых способов моделирования АГ. Большинство экспериментальных моделей АГ продемонстрировано на популяциях животных, получавших избыточное количество соли и/или чувствительных к ней (табл. 30-5). Сольчувствительные модели АГ в настоящее время широко используются на доклиническом этапе испытания новых антигипертензивных препаратов.

Продолжается поиск генов, ответственных за сольчувствительность у человека (табл. 30-6).

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Термин «сольчувствительность» применяют и к человеку для обозначения зависимости повышения АД от количества потребляемой поваренной соли. Большинство вариантов АГ в той или иной степени сольчувствительны. Для распознавания сольчувствительности предложены клинические критерии, при наличии которых следует особенно строго ограничить потребление поваренной соли:

Таблица 30-5. Экспериментальные модели сольчувствительной АГ

Модель	Характеристика
Сольчувствительный вариант крыс SHR*	Повышение АД наблюдают с рождения Рано развивается поражение органов-мишеней
Крысы Dahl*	Для развития АГ необходимо содержание на высокосолевой диете Значительно изменена активность Na^+-, K^+-АТФазы в сторону увеличения реабсорбции натрия
Крысы Milan**	Мутация гена аддуцина Изменена активность Na^+-, K^+-АТФазы (как у крыс Dahl), а также Na^+-, H^+-насоса (значительно повышена реабсорбция натрия, особенно у молодых животных) Даже незначительное увеличение потребления соли приводит к транзиторной АГ

*Существуют сольрезистентные варианты линии.
**Существуют нормотензивные варианты линии.

Таблица 30-6. Гены – кандидаты сольчувствительности

Продукт гена	Характеристика
α-Аддуцин	Белок, связанный с актином, в эпителиоцитах проксимальных канальцев участвует в регуляции реабсорбции натрия При ограничении потребления соли АД снижается больше у носителей вариантов Trp/Trp или Trp/Gly, чем у гомозигот Gly/Gly — полиморфизм в локусе 460 гена α-аддуцина
Ангиотензиноген	Обсуждается значение A/G полиморфизма AA-вариант предрасполагает к развитию АГ в большей степени, чем GG

- пожилой возраст;
- низкорениновая АГ (в том числе у афроамериканцев);
- инсулинорезистентность/СД;
- ХПН;
- гиперактивность симпатической нервной системы.

Роль генетических факторов в развитии сольчувствительности подтверждена данными о том, что у детей, родители которых страдали эссенциальной АГ, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли выше, чем в общей популяции.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для мониторирования соблюдения больным бессолевой диеты целесообразно исследовать суточную экскрецию натрия с мочой.

Лечение

Больным с хроническими нефропатиями следует максимально ограничивать потребление поваренной соли (идеально — до 0,5 г/сут) с пищей, периодически использовать так называемую рисово-компотную диету, «сахарные дни».

Основная цель такого ограничения поваренной соли в рационе — достижение целевых величин АД.

При ограничении количеств потребляемой поваренной соли значительно возрастает антипротеинурическая активность ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II и, следовательно, увеличивается их нефропротективный эффект.

НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЙ ПРИЁМ ЛЕКАРСТВ

Риск развития прямых нефротоксических и почечных побочных эффектов лекарственных препаратов у пациентов с хроническими заболеваниями почек весьма велик. Однако влияние употребления лекарств, особенно неконтролируемого, на почечный прогноз не ограничено рамками только собственно лекарственных нефропатий — анальгетической, иммунокомплексного гломерулонефрита (например, индуцированного препаратами золота и пеницилламином), почечного васкулита (при приёме аллопуринола, гидралазина) и ОПН, вызванной приёмом НПВС, противогрибковых препаратов. Следует учитывать возможность злоупотребления различными препаратами, особенно психотропными.

Этиология и патогенез

Злоупотребление ненаркотическими анальгетиками и НПВС широко распространено, особенно в старших возрастных группах. Длительный приём НПВС приводит к развитию анальгетической нефропатии.

Факторы риска злоупотребления НПВС:

- частые головные боли/мигрень;
- артриты/остеоартроз;
- боли в спине;
- бессонница;
- ощущение постоянного недомогания;
- пожилой возраст;
- женский пол.

К злоупотреблению НПВС предрасполагают боли «ревматического» характера, в том числе обусловленные остеоартрозом, а также мигрень. Попытки самостоятельного устранения этих болевых синдромов нередко приводят к тому, что пациенты начинают принимать НПВС с профилактической целью, при этом суммарная доза принятых препаратов существенно возрастает.

Выраженность факторов риска злоупотребления НПВС увеличивается с возрастом. К неконтролируемому приёму НПВС более склонны женщины, особенно одинокие. В качестве косвенных признаков злоупотребления НПВС также рассматривают пристрастие к алкоголю, седативным и снотворным препаратам и интенсивное курение.

Неконтролируемому потреблению НПВС в амбулаторных условиях способствуют и некоторые социальные факторы: безрецептурный отпуск большинства представителей этой группы и реклама в средствах массовой информации, представляющая их как универсальные и безопасные средства борьбы с болевым синдромом любого происхождения.

Риск анальгетической нефропатии выше при приёме так называемых анальгетических микстур (типа «тройчатки»), особенно содержащих фенацетин. Менее опасные НПВС, особенно селективные блокаторы циклооксигеназы-2, не выпускаются в виде комбинированных лекарственных форм.

Неконтролируемый приём диуретиков с целью уменьшения массы тела чаще обнаруживают у женщин. Больные самостоятельно принимают петлевые и тиазидоподобные диуретики, поскольку эффект их (увеличение диуреза) наступает быстро и значительно выражен.

Отдельную проблему представляет самостоятельный приём различных средств традиционной медицины, не прошедших лицензирование в установленном порядке. Препараты, использующиеся в китайской народной медицине, изготовленные из растений, содержащих аристолохиевую кислоту, вызывают развитие ТИН, сопровождающегося значительным ухудшением функции почек. В эксперименте продемонстрировано, что аристолохиевая кислота обладает канцерогенным действием на эпителий мочевого пузыря.

У больных с ХПН, в том числе терминальной, нередко наблюдают тревожно-психотические расстройства и нарушения сна. У таких пациентов возрастает вероятность зависимости от седативных и снотворных препаратов, особенно при их самостоятельном приёме.

Опасаясь развития побочных эффектов, больные часто самостоятельно уменьшают дозировки глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов. Отказ от приёма некоторых препаратов обусловлен их плохой переносимостью.

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Данные анамнеза подтверждены клиническими признаками: диуретики вызывают гиперурикемию (возможно развитие тяжёлой суставной подагры).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характерны электролитные нарушения (склонность к гипокалиемии) при приёме петлевых и тиазидоподобных диуретиков.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При УЗИ почек обнаруживают кальцинаты в почечной ткани (особенно при длительном приёме фуросемида).

Лечение

При каждом контакте с пациентом следует целенаправленно подчёркивать необходимость предписанных режимов приёма лекарственных препаратов. Контроль правильности приёма лекарственных препаратов в стационаре осуществляет средний медперсонал, а в амбулаторных условиях — родственники больного.

Прогноз

Для предупреждения анальгетической нефропатии важно раннее распознавание злоупотребления НПВС на основании детального изучения анамнеза и обнаружения факторов риска.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Употребление больших количеств алкоголя приводит к развитию различных вариантов нефропатий. Однако злоупотребление алкоголем также ухудшает течение любых хронических заболеваний почек (табл. 30-7). Особенно неблагоприятны последствия приёма крепких алкогольных напитков в большом количестве. Употребление алкоголя считают фактором, провоцирующим увеличение активности нефропатий.

Приём алкоголя приводит к изменению активности многих препаратов, используемых в нефрологической практике, в том числе антигипертензивных и антикоагулянтов. Злоупотребление алкоголем, как правило, сопровождается значительным снижением приверженности лечению больных, в том числе получающих лечение гемодиализом и реципиентов почечного трансплантата.

Таблица 30-7. Злоупотребление алкоголем и хронические заболевания почек

Воздействие на заболевание	Влияние на механизмы прогрессирования
Этиологический фактор	Провокация и усугубление обменных нарушений (уратный дизметаболизм, СД 2-го типа)
Причина увеличения активности и обострений	Роль в развитии АГ Склонность к инфекциям мочевых путей Снижение приверженности лечению

Диагностика

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Распознать признаки злоупотребления алкоголем можно с помощью специальных опросников (CAGE, ПАС). Внепочечные симптомы заболевания затрудняют правильную интерпретацию маркёров хронической алкогольной интоксикации.

Лечение

Оценка факторов образа жизни и своевременная их коррекция — один из наиболее важных компонентов тактики ведения нефрологического больного.

Модификация образа жизни: прекращение курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение низкопуриновой диеты — наиболее перспективный метод первичной профилактики хронических болезней почек, особенно в соответствующих группах риска.

Прогноз

Подбор оптимальной диеты, рациональная организация трудового режима, оптимизация двигательной активности способствуют сохранению удовлетворительного качества жизни нефрологических больных и укрепляют их стремление к лечению.

Глава 31
Нефропротективная стратегия

Нефропротективная стратегия — совокупность методов лечения, прежде всего лекарственных, направленных на торможение необратимого ухудшения функции почек и реализующих своё действие путём влияния на общие для всех нефропатий механизмы прогрессирования.

Патогенетическая терапия, в том числе использование современных селективных иммунодепрессантов с меньшим числом побочных эффектов и лучшей переносимостью, позволяет подавить активность многих вариантов хронических болезней почек. Однако результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что в предупреждении (или, по крайней мере, замедлении темпов) ухудшения функции почек не меньшее значение имеет постоянное воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования нефропатий. У большой доли нефрологических больных применения таких препаратов достаточно для достижения значительного улучшения почечного прогноза даже в отсутствие иммуносупрессивной терапии. Поэтому иммунодепрессанты обычно рассматривают отдельно от нефропротективной стратегии, что не уменьшает их значения в нефрологической практике.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Основная задача нефропротективной терапии — максимальное подавление неиммунных механизмов прогрессирования ХПН. Достижение этого возможно при одновременном назначении нескольких препаратов с разными механизмами действия, но обладающих сходными клиническими эффектами: прежде всего антипротеинурическим, по возможности — антигипертензивным, а также способностью стабилизировать величину СКФ при длительном применении. Этот вариант нефропротективной терапии получил название мультилекарственного подхода (multi-drug approach).

Стандарт мультилекарственного подхода — назначение комбинации ингибиторов АПФ со статинами. В дальнейшем возможно присоединение блокаторов рецепторов ангиотензина II или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (рис. 31-1).

При подборе дозировок препаратов следует в большей степени ориентироваться на величину протеинурии. При назначении блокаторов РААС нужно стремиться к максимальным дозировкам.

Комбинация блокаторов РААС со статинами и, при необходимости, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов позволяет сущес-

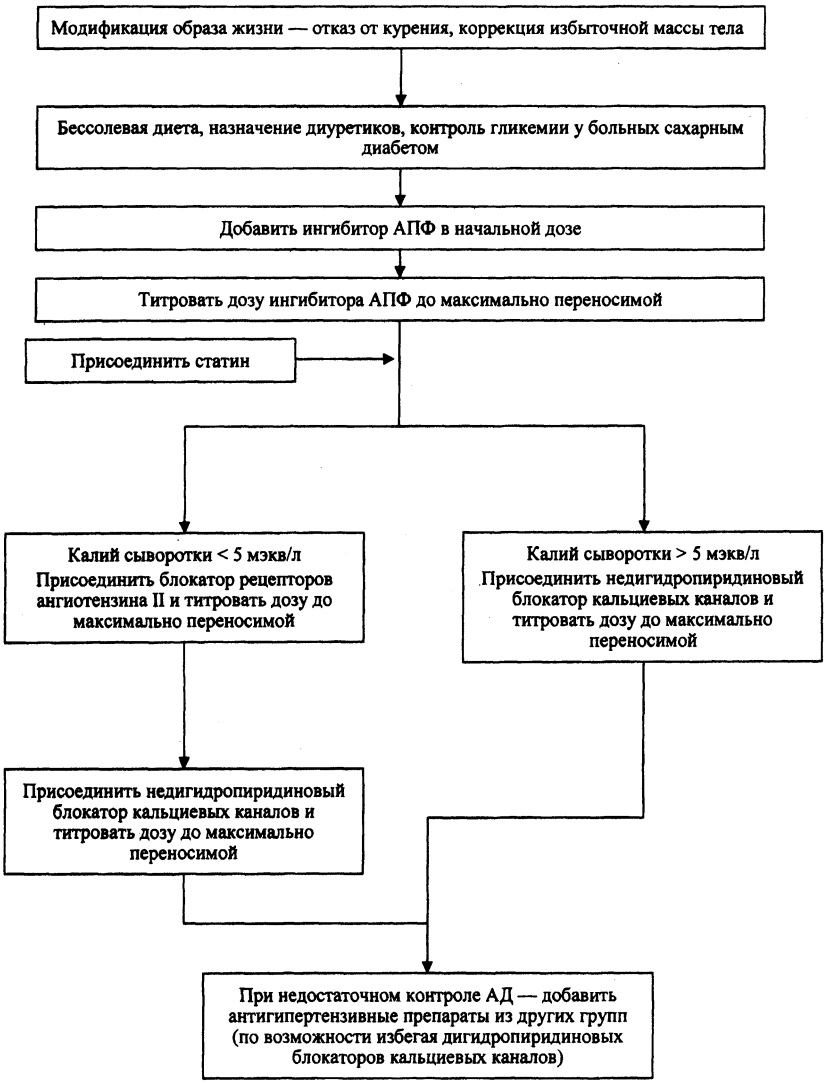


Рис. 31-1. Стратегия нефропротективной терапии при протеинурических нефропатиях.

твенно уменьшить скорость прогрессирования поражения почек, особенно при раннем назначении, отсрочив необходимость применения методов заместительной почечной терапии у части пациентов. В связи с этим нефропротективная стратегия — неотъемлемая часть тактики ведения большинства нефрологических больных.

Эффективность нефропротективной стратегии значительно выше при одновременном применении немедикаментозных методов лечения. Всем пациентам с хроническими заболеваниями почек необходимо прекратить курение и исключить поваренную соль из пищевого рациона.

Продолжительность нефропротективной терапии не определена, однако польза от неё наибольшая при длительном курсе.

В настоящее время изучают новые классы препаратов для нефропротекции: ингибиторы нейтральной вазопептидазы (омапатрилат), антагонисты эндотелина-1 (босентан).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Помимо медикаментозной терапии, к нефропротективной стратегии следует относить и методы, корригирующие образ жизни пациента с хроническим заболеванием почек, в том числе модифицирующие его диету. Целесообразны меры, направленные на коррекцию метаболических нарушений (низкопуриновая диета) и величины АД (бессолевая диета). Более подробно подходы к модификации образа жизни нефрологического больного изложены в главе «Образ жизни и хронические заболевания почек». Целесообразность малобелковой диеты не доказана.

Эффективность отдельных компонентов нефропротективной стратегии была установлена в ходе крупных контролируемых клинических испытаний (см. табл. 31-1). Способность тормозить прогрессирование нефропатий найдена у препаратов, устраняющих эффекты РААС. Кроме того, не вызывают сомнения нефропротективные свойства ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Целесообразность назначения других классов препаратов, потенциально обладающих нефропротективным эффектом, при хронических протеинурических нефропатиях не доказана.

ЛЕЧЕНИЕ

Контроль метаболических нарушений

При хронических заболеваниях почек абсолютно показаны:

- строгий контроль гликемии;
- нормализация показателей нарушенного обмена мочевой кислоты;
- коррекция нарушений липидного обмена.

Контроль метаболических нарушений — один из основных компонентов нефропротекции при нефропатиях, непосредственно обусловленных обменными нарушениями. Коррекция нарушений обмена углеводов, мочевой кислоты сохраняет своё значение и тогда, когда эти нарушения развиваются у больного с заболеванием почек иного происхождения, в том числе и при ТПН.

Необходимо поддержание целевых величин гликемии при ДН, поскольку именно изменяющиеся концентрации глюкозы, воздействуя на эндотелиоциты гломерулярных капилляров, вызывают эндотелиальную дисфункцию — один из главных механизмов прогрессирования ДН.

Таблица 31-1. Нефропротективная терапия с точки зрения доказательной медицины

Исследование	Принципиальные выводы
MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	– Целевое АД у больных с протеинурией >1 г/сут — 125/75 мм рт.ст. (среднее АД <92 мм рт.ст.) – Эффективность малобелковой диеты выше при более жёстком ограничении потребления белка – Малобелковая диета сама по себе недостаточно эффективно тормозит замедление СКФ
AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency)	– У пациентов с любым вариантом протеинурической нефропатии ингибиторы АПФ значительно продлевают додиализный период
REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)	– Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ обусловлен прежде всего их антипротеинурическим действием – Наибольшую пользу назначение ингибиторов АПФ приносит у больных с протеинурией >3 г/сут и DD-генотипом АПФ – Ингибиторы АПФ при раннем назначении предупреждают развитие ТПН – Значительное уменьшение протеинурии в течение первых 3 мес терапии ингибиторами АПФ — маркёр благоприятного почечного прогноза
RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)	– Блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают нефропротективным действием при ДН с протеинурией >1 г/сут, в том числе и при умеренной почечной недостаточности – Нефропротективный эффект блокаторов рецепторов ангиотензина II, как и ингибиторов АПФ, обусловлен их антипротеинурическим действием
IRMA 2 (IRbesartan in patients with type 2 diabetes an MicroAlbuminuria Study)	– Блокаторы рецепторов ангиотензина II предупреждают прогрессирование поражения почек при СД 2-го типа уже в стадии микроальбуминурии и способны вызвать её полный регресс
COOPERATE	– Комбинация ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II оказывает больший по сравнению с каждым из препаратов в отдельности антипротеинурический эффект – Комбинация ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II обладает выраженным нефропротективным действием, несколько превосходящим монотерапию каждым из препаратов

Воздействие на нарушения обмена мочевой кислоты, прежде всего нормализация показателей урикемии, — эффективный способ нефропротекции при уратной нефропатии, особенно в ранних стадиях (уратный ТИН с АГ). Длительная терапия аллопуринолом наряду с низкопуриновой диетой поддерживает целевые величины урикемии и, оказывая благоприятное влияние на функцию эндотелия, тем самым тормозит прогрессирование гломерулосклероза. Кроме того, отмечают уменьшение выраженности ту-

булоинтерстициального фиброза под действием аллопуринола у животных со стойкой гиперурикемией.

Устранение нарушений липидного обмена (коррекция гиперхолестеринемии, повышенных концентраций ЛНП и ЛОНП, в том числе медикаментозная) важно при любых вариантах хронических заболеваний почек. При этом достигают значительного улучшения как почечного, так и сердечно-сосудистого прогноза.

Коррекция метаболических нарушений позволяет значительно уменьшить темп прогрессирования обменных поражений почек. Важно максимально раннее и, по возможности, комплексное (с применением немедикаментозных и медикаментозных методов) воздействие на обменные нарушения, что предупреждает поражение органов-мишеней, в том числе почек.

Малобелковая диета

- Ограничение потребления животного белка с целью уменьшить экскрецию белков с мочой рекомендовали нефрологическим больным ещё в первой половине XX века. Однако при попытках обосновать эффективность малобелковой диеты в контролируемых исследованиях обнаружен ряд особенностей, ограничивающих возможности применения этого метода у больных с хроническими заболеваниями почек.
- Антипротеинурический эффект малобелковой диеты прямо пропорционален степени уменьшения содержания белков в пищевом рационе (исследование MDRD). Наибольшим нефропротективным свойством обладает значительное ограничение потребления белков, однако оно нежелательно из-за риска кахексии. Кроме того, малобелковая диета, применённая в отсутствие других компонентов нефропротективной терапии, не позволяет достичь стабилизации показателей СКФ. В связи с этим назначение малобелковой диеты следует обсуждать при невозможности использовать препараты с антипротеинурическим действием (иммунодепрессанты, блокаторы РААС, статины). Назначение малобелковой диеты на длительный срок нежелательно.

Контроль артериального давления

Контроль АД — один из наиболее важных компонентов нефропротективной стратегии, достигаемый не только с помощью лекарственных препаратов, но также при использовании и немедикаментозных методов, прежде всего низкосолевой (предпочтительнее — бессолевой) диеты.

Характерная особенность АГ при хронических нефропатиях — трудность достижения целевых величин АД. В связи с этим эффективность монотерапии нефрогенной АГ значительно ниже, чем эссенциальной.

При подборе антигипертензивной терапии у больных с хроническими заболеваниями почек предпочтение следует отдавать препаратам с максимальной нефропротективной активностью. В дальнейшем для достижения целевых величин АД допустимо присоединение представителей других классов (табл. 31-2). Целесообразно учитывать наличие сопутствующих заболеваний: β-адреноблокаторы показаны при ИБС, назначение блокаторов кальциевых каналов нежелательно при тяжелой хронической сердечной недостаточности.

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии при хронических нефропатиях предпочтительно использование автоматического суточ-

ного мониторирования АД. Кроме того, целесообразно обучение пациента неоднократному в течение суток самоконтролю АД и фиксации полученных результатов в дневнике с указанием времени суток, ситуации, в которой проводилось измерение и связи с очередным приёмом антигипертензивных препаратов.

Таблица 31-2. Подбор антигипертензивной терапии при нефрогенной АГ

Этапы	Используемые комбинации препаратов
Начальная стратегия	Ингибитор АПФ (начальная дозировка) + ограничение потребления поваренной соли Ингибитор АПФ (умеренная дозировка — в 2–4 раза больше начальной) + ограничение потребления поваренной соли Ингибитор АПФ (умеренная дозировка) + ограничение потребления поваренной соли + диуретик (предпочтительны петлевые — фуросемид или торасемид)
Второй этап («тройная стратегия»)*	Ингибитор АПФ + диуретик + недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов** Ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор Ингибитор АПФ + диуретик + агонист I_1-имидазолиновых рецепторов
Третий этап («четырёхкомпонентная стратегия»)	Ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов Ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор + агонист I_1-имидазолиновых рецепторов Ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор + α_1-адреноблокатор Ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор + активатор калиевых каналов (миноксидил***)

*На втором и третьем этапах по-прежнему необходимо ограничить потребление поваренной соли.
**Наиболее предпочтительная комбинация.
***В РФ зарегистрирован только в виде кожной мази, используемой для лечения алопеции.

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ

Признание внутриклубочковой гипертензии и увеличения экскреции белков с мочой ключевыми неиммунными механизмами прогрессирования нефропатий стало основанием для поиска путей воздействия на факторы, их индуцирующие. Основной мишенью для терапевтического воздействия в настоящее время считают РААС.

Процесс ремоделирования почечной ткани, в частности тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, обусловлен гемодинамическими и негемодинамическими эффектами одного из компонентов РААС — ангиотензина II. Большинство нежелательных эффектов ангиотензина II обусловлено стимуляцией рецепторов 1-го типа (AT_1-рецепторов); последствия стимуляции рецепторов к ангиотензину II 2-го типа (AT_2-рецепторы) во многом противоположны.

Взаимодействие ангиотензина II с AT_2-рецепторами важно в пренатальном онтогенезе, например, для нормального развития почечной ткани, и полная блокада их нежелательна. В связи с этим назначение ингибиторов АПФ, практически полностью устраняющих эффекты ангиотензина II, связанные с AT_2-рецепторами, противопоказано при беременности из-за риска тяжёлых пороков развития у плода.

Предупреждение эффектов AT_1-рецепторов — наиболее перспективное направление нефро- и кардиопротекции. Ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1-рецепторов в различных стадиях нарушения сократимости левого желудочка не только увеличивают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью и предупреждают её развитие на доклиническом этапе, но и тормозят ремоделирование миокарда. Данные об органопротективных свойствах блокаторов РААС нашли подтверждение не только на экспериментальных моделях, но также в отдельных клинических работах и в многоцентровых контролируемых клинических испытаниях. Изучен механизм нефропротективного действия блокаторов РААС на всех уровнях — от молекулярного до клинического (табл. 31-3).

В настоящее время в клинической нефрологической практике прежде всего применяют ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II и, в отличие от кардиологической практики, реже используют антагонисты альдостерона из-за их способности значительно увеличивать сывороточные концентрации калия. Антагонисты ренина (эналкирен) — объект преимущественно экспериментальных исследований.

Ингибиторы АПФ представлены большим количеством препаратов, различающихся между собой по длительности действия и путям метаболизма и экскреции (табл. 31-4).

Первые аргументы в пользу нефропротективного действия ингибиторов АПФ были получены в ходе клинических испытаний у больных с ДН. Было установлено, что назначение этих препаратов при диабетическом поражении почек позволяет контролировать АД, значительно уменьшает экскрецию альбумина с мочой и стабилизирует функции почек.

Результаты контролируемых исследований, посвящённых способности ингибиторов АПФ тормозить прогрессирование хронических недиабетических нефропатий, обосновали роль ингибиторов АПФ как препаратов первого ряда в нефропротективной стратегии.

- В исследовании AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) у больных с протеинурическими нефропатиями с умеренной ХПН назначение беназеприла позволило продлить додиализный период в среднем на 4 года, а спустя 6,6 года наблюдения необходимость в гемодиализе или трансплантации почки возникла почти у половины больных контрольной группы, что в полтора раза превысило частоту возникновения ТПН у пациентов, получавших ингибитор АПФ.
- Особое место в доказательстве нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ занимает исследование REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy). Применение спираприла сопровождалось достоверным уменьшением экскреции белков с мочой, особенно в группе больных с протеинурией нефротического уровня. Кроме того, за 2 года до окончания планируемого срока наблюдения у пациентов с протеинурией

Таблица 31-3. Компоненты нефропротективного действия препаратов, блокирующих РААС

Влияние на молекулярные медиаторы	Влияние на морфологические изменения	Влияние на клинические и лабораторные показатели	Влияние на почечный прогноз
Снижение активации нуклеарного фактора каппа В Торможение экспрессии нуклеарного фактора каппа В-зависимых медиаторов воспаления (моноцитарный хематтрактантный протеин типа 1, RANTES*) Блокада активации эндотелина-1 Торможение активации маркёров эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1**)	Торможение трансформации канальцевых эпителиоцитов и мезангиоцитов в воспалительные (макрофагоподобные) клетки Блокада миграции макрофагов в интерстиций Препятствие накоплению ЭЦМ Уменьшение выраженности гломерулосклероза Уменьшение площади тубулоинтерстициального фиброза Уменьшение выраженности отёка и набухания эндотелия капилляров клубочка, количества интракапиллярных тромбов	Уменьшение протеинурии (в том числе микроальбуминурии) Достижение целевых величин системного АД Стабилизация и/или коррекция показателей сывороточного креатинина, СКФ	Предупреждение необратимого ухудшения функции почек Торможение прогрессирования ХПН Значительное увеличение продолжительности периода без заместительной почечной терапии, у существенной части пациентов — полное устранение необходимости в нём

*RANTES — фактор, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами.
**PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа. ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

более 3 г/сут было отмечено достоверное снижение частоты ТПН более чем на 30%. Способность ингибиторов АПФ предупреждать необратимое ухудшение функции почек была в дальнейшем подтверждена и у больных с меньшими величинами экскреции белков с мочой. Антипротеинурическое действие ингибиторов АПФ способствует их нефропротективному эффекту в большей степени, чем влияние на величину системного АД.

- Результаты исследования REIN свидетельствуют также и о том, что достижение максимального улучшения «почечного» прогноза возможно при раннем, ещё в стадии сохранных величин СКФ, назначении ингибиторов АПФ, хотя торможение необратимого ухудшения функции почек под действием ингибиторов АПФ наблюдают и при уже сформировавшейся ХПН.

Таблица 31-4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Название	Дозировки, мг	Кратность применения, раз в сутки	Путь выведения
Каптоприл	12,5–150	3	Почечный
Эналаприл	5–40	2	Почечный
Беназеприл	5–40	1	Почечный
Лизиноприл	5–40	1	Почечный
Периндоприл	1–16	1	Почечный
Фозиноприл	10–40	1	Почечный и печёночный
Трандолаприл	1–4	1	Почечный
Квинаприл	5–80	1	Почечный
Моэксиприл	7,5–30	1	Почечный
Спираприл	12,5–50	1	Печёночный

Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ характеризуется определённой дозозависимостью. Максимальное снижение экскреции белков с мочой наблюдают при назначении высоких доз этих препаратов.

Назначение ингибиторов АПФ следует обсуждать у всех больных с хроническими нефропатиями с протеинурией. Целесообразно раннее назначение ингибиторов АПФ, особенно при высоких величинах экскреции белков с мочой.

Поскольку все ингибиторы АПФ в той или иной степени блокируют и нейтральную эндопептидазу, что приводит к увеличению продолжительности действия брадикинина, один из самых распространённых побочных эффектов этих препаратов — сухой кашель. Нередко именно сухой кашель выступает причиной прекращения приёма ингибиторов АПФ пациентом. В подобных случаях целесообразно назначение антигистаминных препаратов, хотя эффективность их в устранении сухого кашля, вызванного ингибиторами АПФ, невелика.

Альтернатива ингибиторам АПФ — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT_1-рецепторов). Первый представитель этого класса препаратов, саралазин, был синтезирован практически одновременно с первыми ингибиторами АПФ, однако некоторые его свойства (малая продолжительность действия и невозможность получения форм, активных при пероральном применении) стали препятствием для его использования в клинической практике.

С начала 1990-х годов было получено несколько высокоселективных длительно действующих блокаторов рецепторов ангиотензина II (табл. 31-5). Результаты исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности этих препаратов в кардиологии и нефрологии, свидетельствуют о том, что в отношении органопротективных свойств они, по крайней мере, не уступают ингибиторам АПФ.

Таблица 31-5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Препарат	Дозировки, мг	Время до развития максимального эффекта, ч	Почечный клиренс, %
Лозартан	50–100	6	10%
Валсартан	80–320	2–6	30%
Ирбесартан	150–300	3–6	<5%
Кандесартан	8–32	2–4	60%
Телмисартан	40–80	0,5–2	<5%
Эпросартан	400–800	1–4	30%

Моделью для обоснования нефропротективных возможностей блокаторов рецепторов ангиотензина II стала ДН. У больных с ДН с протеинурией свыше 1 г/сут, в том числе и при наличии почечной недостаточности, назначение блокатора рецепторов ангиотензина II достоверно уменьшает экскрецию альбумина и тормозит скорость прогрессирования поражения почек, что, в свою очередь, приводит к удлинению додиализного периода (исследования RENAAL, IDNT). В названных исследованиях была также обнаружена дозозависимость нефропротективного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Как и в отношении ингибиторов АПФ, назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II особенно оправданно на ранних этапах развития нефропатий. В исследовании IRMA-2 продемонстрирована способность блокаторов рецепторов ангиотензина II вызывать полный регресс микроальбуминурии у больных с ДН с АГ.

Одним из основных преимуществ блокаторов рецепторов ангиотензина II по сравнению с ингибиторами АПФ считают лучшую переносимость. В отличие от последних блокаторы рецепторов ангиотензина II не участвуют в метаболизме брадикинина и поэтому лишены ряда побочных эффектов (сухой кашель, уртикарная сыпь, ангионевротический отёк). Непереносимость ингибиторов АПФ рассматривают в настоящее время как основное показание к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Положительные характеристики блокаторов рецепторов ангиотензина II, по-видимому, не ограничены только лучшей по сравнению с ингибиторами АПФ, переносимостью. Полностью устраняя эффекты взаимодействия ангиотензина II с AT_1-рецепторами, в том числе и образовавшегося через «шунтирующие» пути при участии ферментов-химаз, активирующихся в условиях применения ингибиторов АПФ, эти препараты обеспечивают более полную блокаду РААС.

Неоднократно изучали целесообразность применения комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В исследовании COOPERATE установлено, что антипротеинурическое действие комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II превосходит почти в 2 раза каждый из препаратов в отдельности. Сочетание ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II более эффективно и в предупреждении прогрессирования почечной недостаточности.

Блокаду РААС с помощью комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II считают оправданной при тяжёлой нефропа-

тии и/или сопутствующих состояниях (см. табл. 31-6). Риск, связанный с её назначением, обусловлен преимущественно возможностью острого ухудшения функции почек, нежели риском артериальной гипотензии. Антипротеинурический эффект этой терапевтической стратегии наблюдают и у нормотензивных пациентов, при этом нежелательного снижения АД у них не происходит.

Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II:

- беременность;
- двусторонний стеноз почечных артерий и/или сужение магистрального сосуда единственной почки;
- выраженная коарктация аорты.

Основной «почечный» побочный эффект блокаторов РААС — быстрое увеличение сывороточных концентраций креатинина и калия.

Одна из наиболее значимых причин ухудшения функции почек под действием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II — нераспознанная вовремя ИБП (двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий). Кроме того, назначение этих препаратов сопряжено с большим риском у пациентов со склонностью к гиповолемии, артериальной гипотензии и/или принимающих НПВС, тем более что последние могут ослаблять положительные эффекты блокаторов РААС.

Ориентировочные показания к комбинации ингибиторов АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II:

- протеинурия более 3 г/сут (особенно в отсутствие иммуносупрессивной терапии);
- тяжёлая и/или трудноконтролируемая артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA) (польза назначения больным, получающим β-адреноблокаторы, не очевидна).

Факторы риска почечных побочных эффектов блокаторов РААС:

- пожилой возраст;
- приём салуретиков и калийсберегающих диуретиков;
- употребление НПВС, особенно в больших дозах;
- склонность к артериальной гипотензии;
- одновременный приём других антигипертензивных препаратов;
- распространённый атеросклероз.

Перед назначением блокаторов РААС целесообразно определить исходные сывороточные концентрации креатинина и калия и в дальнейшем проводить их регулярное мониторирование. Преходящее повышение сывороточного креатинина на 20–25%, не нарастающее по мере продолжения лечения, не требует отмены этих препаратов, в том числе у пациентов с ХПН. Следует максимально устранить факторы, способствующие гиперкалиемии, прежде всего исключив из рациона пищевые продукты, богатые калием, и отменив калийсберегающие диуретики.

У пожилых больных, особенно с маркёрами распространённых и/или осложнённых форм атеросклероза (перенесённым острым инфарктом миокарда и/или нарушением мозгового кровообращения, поражением сонных и периферических артерий), перед назначением блокаторов РААС целесообразно выполнить УЗДГ почечных сосудов для исключения атеросклеротического стеноза почечных артерий. Кроме того, оправданы отмена НПВС

и снижение дозировок салуретиков из-за опасности развития артериальной гипотензии, возможно некоторое уменьшение дозировок антигипертензивных препаратов, уже принимаемых больным, а также нитратов. У пациентов из групп риска, особенно пожилых или с ХПН, назначение и подбор дозировки ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II следует проводить в условиях стационара.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II сочетают с большинством классов ЛС. В связи с тем что НПВС, особенно в больших дозах, ослабляют эффект этих препаратов, одновременный приём их считают нежелательным.

Эффективность блокаторов РААС значительно возрастает при соблюдении бессолевой диеты.

СТАТИНЫ

Роль гипер- и дислипопротеинемии (особенно увеличения плазменных концентраций ЛНП и ЛОНП) как фактора прогрессирования хронических заболеваний почек в настоящее время не вызывает сомнения. ЛНП и ЛОНП — одни из главных индукторов эндотелиальной дисфункции и тромбогенеза; кроме того, эти фракции холестерина способны непосредственно модулировать процессы воспаления и фиброза в почечной ткани.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины) (табл. 31-6) препятствуют образованию атерогенных фракций холестерина, в том числе ЛНП и ЛОНП. Роль статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и артериальной гипертензией не вызывает сомнения. Нефропротективное действие статинов также многократно продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях.

Таблица 31-6. Статины

Препарат	Дозировки, мг	Стартовые дозировки, мг
Симвастатин	5–80	20–40 мг однократно вечером
Правастатин	10–40	40 мг однократно
Ловастатин	10–80	20 мг однократно во время вечернего приёма пищи
Флувастатин	20–80	20–40 мг однократно вечером
Аторвастатин	10–80	10–80 мг однократно (или 40 мг 2 раза в сутки)
Розувастатин	10–40	10 мг однократно

Компоненты нефропротективного действия статинов не являются только производными их антигиперлипидемического действия. Эти препараты способны непосредственно блокировать активацию нуклеарного фактора каппа В, тем самым тормозя экспрессию ряда провоспалительных и вазоактивных медиаторов в почечной ткани.

Компоненты нефропротективного действия статинов:

- снижение сывороточных концентраций ЛНП и ЛОНП;
- торможение активации NFkB-зависимых медиаторов воспаления (моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1, RANTES) и вазоактивных молекул (эндотелин-1);

- прямое противовоспалительное действие;
- торможение миграции моноцитов, пролиферации мезангиоцитов и накопления экстрацеллюлярного матрикса;
- коррекция эндотелиальной дисфункции;
- улучшение клубочковой гемодинамики;
- препятствие активации эндотелийзависимого звена гемостаза и экспрессии его маркёров (PAI-1).

Основной компонент нефропротективного действия статинов — уменьшение экскреции белков с мочой. При длительном применении статины существенно замедляют уменьшение СКФ, особенно у больных с протеинурией. Назначение статинов оправдано в любых стадиях почечной недостаточности не только с точки зрения нефропротективного действия, но и для улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Применение статинов у больных с хроническими нефропатиями необходимо и при близких к нормальным показателях общего холестерина. Кроме того, статины оказывают нефропротективное действие и при тех вариантах нефропатий, когда противопоказаны блокаторы РААС, прежде всего при ИБП.

Статины сочетаются с большинством классов препаратов, используемых в нефрологической практике. Однако при одновременном применении с циклоспорином необходимо уменьшить их дозировку в связи с увеличением вероятности рабдомиолиза. По этой же причине нежелательно сочетание статинов с большими дозами НПВС, фибратами и макролидными антибиотиками. Ранние признаки миотоксического действия статинов — увеличение плазменной активности КФК, а также мышечная слабость и парестезии, начинающиеся, как правило, с мышц верхних конечностей.

При постоянном приёме статинов необходимо мониторирование сывороточной активности печёночных трансаминаз. При повышении активности АСТ и АЛТ до 2–3 норм целесообразна временная отмена препарата с последующей заменой его другим (предпочтительнее — гидрофильным, например правастатином). Как правило, гепато- и миотоксические эффекты статинов субклинические, частота их в популяции, принимающей эти препараты, невелика.

Статины, как и блокаторы РААС, относят к препаратам, выраженность нефропротективного эффекта которых позволяет рекомендовать их большинству пациентов с хроническими заболеваниями почек с протеинурией. Дополнительным аргументом в пользу их назначения нефрологическим больным служит также значительное улучшение сердечно-сосудистого прогноза.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы кальциевых каналов — один из самых эффективных классов антигипертензивных препаратов (табл. 31-7). Кроме того, представители недигидропиридиновой группы обладают выраженным антиангинальным и антиаритмическим свойствами.

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают антипротеинурический эффект, являющийся в основном следствием их антигипертензивного действия. Обсуждают также возможность торможения пролиферации мезангиальных клеток под действием этих препаратов с последующим торможением процессов фиброза почечной ткани.

Таблица 31-7. Блокаторы кальциевых каналов

Препарат	Суточная дозировка, мг	Кратность применения, раз в сутки
	Недигидропиридиновые	
Верапамил	120–360	3*
Дилтиазем	120–360	2–3*
	Дигидропиридиновые	
Амлодипин	2,5–10	1
Фелодипин	2,5–20	1
Пролонгированные формы нифедипина	30–120	1
Лацидипин	1–4	1

*Существуют длительно действующие формы, назначаемые 1 раз в сутки.

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — препараты второй линии в нефропротекции. Их назначение оправдано в комбинации с ингибиторами АПФ с целью уменьшить дозировку последних у больных с высоким риском гиперкалиемии. Существуют комбинации антагонистов кальция с ингибиторами АПФ (тарка* — трандолаприл 1 мг, 2 мг, или 4 мг + верапамил-SR 180 мг или 240 мг).

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при хронической сердечной недостаточности и нарушениях внутрисердечной проводимости. При наличии противопоказаний к использованию блокаторов РААС допустима монотерапия блокаторами кальциевых каналов.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Целесообразность их назначения в нефрологической практике не доказана. Эти препараты в большей степени снижают тонус приносящей артериолы, тем самым практически не корригируя внутриклубочковую гипертензию. В клинических исследованиях неоднократно наблюдали нарастание протеинурии при применении дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, особенно короткодействующих. В связи с этим не следует их назначать при протеинурических нефропатиях.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — препараты резерва для лечения трудноконтролируемой нефрогенной АГ. Кроме того, пролонгированные представители этой группы применяются и при поражениях почек, не сопровождающихся увеличением экскреции белков с мочой, например, при ИБП, при которой эти препараты целесообразны и с точки зрения их антиатерогенного действия. Предпочтение следует отдавать современным дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов — амлодипину, фелодипину и лацидипину.

ПРОГНОЗ

Клинические критерии эффективности нефропротективных препаратов.

- Ближайшие — влияние на:
  - системное АД;

- ❑ протеинурию;
- ❑ сывороточные концентрации общего холестерина, ЛНП и ЛОНП.

■ Отдалённые — влияние на показатели функции почек:

- ❑ СКФ;
- ❑ величину, обратную сывороточному креатинину (1/креатинин сыворотки).

Именно отдалённые критерии свидетельствуют в пользу нефропротективных свойств препарата. Достоверная оценка влияния препарата на функцию почек требует длительного наблюдения. При мониторировании показателей СКФ рекомендуют использовать расчётные методы определения этого показателя (формулы Cockroft-Gault, MDRD).

Глава 32
Принципы доказательной медицины в нефрологии

Непрерывное увеличение числа методов диагностики и лечения, количества экспериментальных и клинических исследований, посвящённых оценке их эффективности, источников информации, очевидно, способствует улучшению качества оказания медицинской помощи. Вместе с тем эти же обстоятельства существенно затрудняют выбор оптимальной тактики обследования и лечения конкретного больного. Приоритет новых подходов не всегда очевиден не только потому, что они требуют больших затрат, в том числе экономических, но и в связи с тем, что критерии, демонстрирующие их преимущества перед старыми, далеко не всегда интерпретируются однозначно, тем более применимость таких критериев особенно трудна для оценки практикующим врачом, не вовлечённым непосредственно в научные исследования. Именно поэтому изменения в диагностической и лечебной стратегии, особенно при заболеваниях, считающихся распространёнными, возможны только при соответствии аргументов, обосновывающих внедрение того или иного метода, принципам доказательной медицины. *Доказательная медицина* (evidence-based medicine; доказательная медицина) — комплекс универсальных принципов, позволяющих с большей достоверностью оценить эффективность и безопасность любых вмешательств, прежде всего диагностических и лечебных, объекты которых — человек и его здоровье.

Доказательная медицина — добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора тактики обследования и лечения конкретного больного (определение MacMaster University, Канада).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Основные цели внедрения принципов доказательной медицины в широкую клиническую практику:

- улучшение результатов лечения;
- повышение безопасности диагностических и лечебных процедур;
- увеличение эффективности профилактических вмешательств;
- уменьшение расходов на здравоохранение.

Улучшение результатов лечения возможно только в том случае, если у новых терапевтических стратегий эффективность будет достоверно большей по сравнению с ранее применявшимися. В настоящее время наиболее убедительным доказательством метода лечения считают его большие по сравнению с ранее использовавшимися возможности улучшения долго-

срочного прогноза. О положительном влиянии лекарственного препарата или иного метода лечения (например, реваскуляризации, хирургического вмешательства) можно судить по:

- увеличению продолжительности активной жизни пациентов;
- снижению частоты обострений, рецидивов и угрожающих жизни осложнений заболевания;
- уменьшению количества госпитализаций и продолжительности пребывания в стационарах;
- стабилизации и/или регрессу признаков поражения органов, регистрируемых с помощью инструментальных или лабораторных методов обследования (например, предупреждение нарастания гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов).

Последний критерий играет роль, если установлена связь между признаками поражения органа, в том числе клинически не проявляющимися, и течением болезни.

Далеко не всегда новый препарат превосходит старый по влиянию на долгосрочный прогноз. Обоснованием его внедрения в клиническую практику в такой ситуации могут быть лишь лучшая переносимость, меньшее число нежелательных явлений, возникающих при приёме препарата, большее удобство использования (например, пролонгированные формы можно принимать один раз в сутки), но особенно — превосходство в безопасности.

Повышение безопасности диагностических и лечебных вмешательств — одна из основных задач внедрения принципов доказательной медицины в практику клинических исследований. Изучение безопасности лекарственного препарата, лечебного или диагностического вмешательства подразумевает, помимо использования на первом этапе экспериментальных моделей и участия здоровых добровольцев, длительный мониторинг нежелательных явлений, прежде всего обусловленных особенностями механизма действия препарата, его распределения в организме человека и экскреции. В общей популяции идентифицированы группы, в которых риск возникновения нежелательных явлений, связанных с приёмом лекарственного препарата, максимален:

- дети;
- пожилые;
- беременные и кормящие грудью;
- больные с ХПН;
- лица с активным заболеванием печени (повышение сывороточной активности печёночных трансаминаз), синдромом холестаза (увеличение сывороточной активности γ-ГТ и щелочной фосфатазы) и/или печёночно-клеточной недостаточностью;
- пациенты, находящиеся в критических состояниях, в том числе длительно иммобилизованные, с нарушениями сознания и/или пребывающие в отделениях интенсивной терапии;
- реципиенты органных трансплантатов (почки, печень, сердце, костный мозг, лёгкие);
- лица, страдающие психическими заболеваниями, наркоманы;
- пациенты, у которых нежелательные явления, связанные с приёмом ЛС, отмечались ранее;
- больные, получающие одновременно большое количество лекарственных препаратов;

- пациенты со злокачественными опухолями;
- пациенты с синдромом недостаточного питания/кахексией.

Следует, по возможности, избегать участия представителей приведённых групп в клинических исследованиях.

Необходимо специально подчеркнуть, что инвазивность диагностического или лечебного метода сама по себе не означает снижение его безопасности, тем более что применение метода зачастую позволяет радикально улучшить течение заболевания или достоверно диагностировать его в более ранних стадиях, избежав тем самым дополнительных и заведомо менее информативных обследований. Вместе с тем высокотехнологичные методы обследования и лечения всегда требуют квалифицированного персонала, часто нуждающегося в обучении, в том числе повторном.

Увеличение эффективности профилактических вмешательств и обоснование их широкого внедрения в настоящее время невозможно без оценки эффективности на очень больших группах испытуемых — как правило, представителях общей популяции. Доказательство положительного влияния профилактических мер, в том числе назначения определённых классов лекарственных препаратов, должно быть особенно убедительным, поскольку часто их объект — практически здоровые представители общей популяции, имеющие определённые факторы риска. Своевременное выявление факторов риска с помощью профилактического обследования, осуществляемое в рамках масштабных популяционных исследований, всегда основывается на методах доказательной медицины.

Уменьшение расходов на здравоохранение достигается прежде всего с помощью внедрения наиболее эффективных методов диагностики и лечения, позволяющих максимально укоротить продолжительность обследования с одновременным увеличением точности его результатов, снизить длительность пребывания пациента в стационаре и уменьшить частоту осложнений. В ряде случаев весьма дорогостоящий диагностический или терапевтический метод заменяет несколько требующих меньших затрат, но тем не менее заведомо менее эффективных. Вследствие этого использование нового метода диагностики или лечения в итоге оказывается менее затратным, особенно тогда, когда с его помощью удаётся предупредить осложнения, устранение которых всегда требует крайне больших финансовых затрат.

Превосходство того или иного диагностического или лечебного метода подтверждают клинические исследования, варианты планирования которых различаются по уровню достоверности получаемых результатов (табл. 32-1). Наиболее достоверные исследования (например, многоцентровые рандомизированные) очень сложны для проведения прежде всего потому, что требуют одномоментного включения большого числа больных, возможного только при изучении распространённых заболеваний. Достоверность результатов всегда повышается при наличии чёткого протокола исследования и при контроле за его соблюдением со стороны независимых, непосредственно не связанных с исследователем и, как правило, неизвестных ему структур. Распределение пациентов между группами должно быть истинно случайным, что достигается в процессе рандомизации, проводимой с помощью специализированных компьютерных программ. Предпочтительно, чтобы исследователь был полностью отстранён от процесса рандомизации и не имел возможности влиять на нее.

Таблица 32-1. Варианты клинических исследований (распределены сверху вниз в порядке убывания достоверности результатов)

Вариант исследования	Комментарии
Рандомизированные контролируемые исследования	Подразумевают распределение больных между основной и контрольной группой случайным образом (рандомизация) Часто бывают многоцентровыми и проводятся под наблюдением независимых контролирующих организаций Требуют формализованного протокола, большого числа больных и продолжительного наблюдения, в связи с чем дорогостоящи и при сравнительно редко встречающихся заболеваниях малореальны
Нерандомизированные контролируемые исследования	Один из самых частых вариантов исследований, выполняемых в одном клиническом центре Распределение больных между группами осуществляет исследователь, что может обусловить недобросовестный их подбор (например, отнесение всех наиболее тяжёлых пациентов только в группу сравнения, что приведёт к ложному повышению эффективности изучаемого препарата) и снижает достоверность результатов
Нерандомизированные исследования с историческим контролем	Контрольную группу составляют пациенты, ранее получавшие другое лечение (источник информации — медицинская документация) Невозможность подбора сопоставимой группы сравнения (исторический контроль всегда гетерогенен по основным характеристикам) снижает достоверность результатов Оптимальны при заболеваниях, считающихся редкими, когда одномоментный набор достаточного для распределения в основную и контрольную группу числа пациентов невозможен
Исследования «случай–контроль»	Подбор к каждому члену основной группы аналогичного по характеристикам (возраст, пол и т.д.) представителя контрольной Формирование полностью идентичных пар малореально Применим при изучении нечастых заболеваний, дорогостоящих методов диагностики и лечения, особенно в одном клиническом центре
Перекрёстное испытание	Исходно одна группа получает исследуемый препарат, затем его меняют на препарат сравнения (оценивают разницу в эффективности); возможен так называемый перекрёстный дизайн, когда вторая группа получает препарат сравнения, который заменяют исследуемым Достоверность результатов снижается в связи с тем, что при сравнении результатов двух этапов нельзя полностью исключить влияние предшествующей терапии
Наблюдение	Наблюдение за группой больных с оценкой результатов лечения по сравнению с исходными параметрами; достоверность результатов низкая Можно применять только тогда, когда контрольную группу невозможно сформировать или препараты сравнения отсутствуют

Окончание табл. 32-1

Описание отдельных случаев	Позволяет составить представление об эффективности новых (особенно крайне дорогостоящих) методов лечения Информативно демонстрирует подходы к обследованию и лечению при редких заболеваниях, которые не могут стать объектом исследований другого типа Незаменимый источник информации о редких нежелательных явлениях, связанных с обследованием и лечением, в том числе угрожающих жизни

В качестве контроля могут выступать:

- плацебо — лекарственная форма, полностью воспроизводящая исследуемый препарат, но лишённая активного вещества; нельзя применять при большинстве заболеваний, прогрессирующих без лечения вплоть до неблагоприятного исхода (необратимая функциональная недостаточность органов, смерть);
- активный препарат сравнения, как правило, со значительным опытом применения и, желательно, ранее бывший объектом контролируемых исследований; принципиально соответствие доз и режимов приёма исследуемого и эталонного препарата;
- отсутствие лечения при многих заболеваниях означает очень высокий риск неблагоприятного исхода и в связи с этим неприменимо; возможно при оценке эффективности профилактических вмешательств или препаратов, имеющих дополнительное значение в терапевтической тактике;
- стандартная практика лечения: в контрольную группу попадают больные, получающие лечение, но не исследуемый препарат или его аналоги; как правило, достичь сопоставимости основной и контрольной групп по главным параметрам (возраст, пол, продолжительность заболевания) практически невозможно;
- исторический контроль — пациенты, ранее получавшие лечение (источник информации — медицинская документация); достичь сопоставимости основной и контрольной групп невозможно.

Все клинические исследования должны обязательно соответствовать стандартам Good Clinical Practice (GCP), требующим минимизации риска нежелательных для пациента явлений, обусловленных изучаемым диагностическим или лечебным методом. Протокол клинического исследования должен проходить процедуру одобрения этическим комитетом клинического центра; в состав комитета необходимо включать членов, не работающих в данном лечебном учреждении и не имеющих медицинского образования. Больному нужно доступно разъяснить преимущества и опасности, связанные с его участием в клиническом исследовании. Завершающий этап — подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании, из которого он, тем не менее, имеет право в любое время выбыть без объяснения причин.

Убедительность доказательств эффективности лечебного и диагностического метода ещё в большей степени повышается, если её удается подтвердить объединённым анализом результатов нескольких контролируемых

исследований. Чаще всего производят обзор всех (или, по крайней мере, большинства) исследований с описанием основных результатов, но без дополнительной их статистической обработки. Подобные обзоры, получившие название описательных, как правило, составляет один или ограниченное число авторов, и в связи с тем, что подбор публикаций осуществляют произвольно, в основном исходя из предпочтений автора и/или доступности соответствующих источников, такие работы почти всегда субъективны и нередко способствуют формированию искажённых представлений об эффективности препарата. Информативность описательных обзоров всегда ограничена, хотя в целом они позволяют в короткий срок ознакомиться с основными данными, полученными в ходе исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности диагностического или лечебного вмешательства. Число источников, использующихся при составлении описательных обзоров, должно быть максимально большим, приоритет следует отдавать публикациям в рецензируемых журналах.

Обобщение результатов клинических исследований, характеризующееся наибольшим уровнем достоверности, получило название систематизированного обзора. Сопоставление и объединение данных, полученных в ходе клинических исследований, проводимых при составлении систематизированного обзора, обозначают термином «метаанализ». Выполнение метаанализа требует применения специальных методов статистической обработки. В ходе работы клинические исследования всегда группируют, исходя из их типа, продолжительности наблюдения и критериев эффективности; рассчитывают показатели, описывающие влияние вмешательства на риск неблагоприятных исходов (табл. 32-2). Основные источники материала для метаанализа — крупные базы данных (Medline и другие) и рецензируемые журналы. Число анализируемых публикаций зачастую оказывается очень большим (более 100). При отсутствии крупных контролируемых исследований, малом числе публикаций метаанализ практически невыполним; достоверность его результатов снижается также, если включённые исследования отличаются друг от друга по целям и схеме проведения. Систематизированный обзор, составленный на основе метаанализа, очень трудоёмок, но значительно превосходит по эффективности описательный обзор. Вместе с тем исходная субъективность в подборе клинических исследований для метаанализа может способствовать получению заранее планируемых результатов, ориентация на которые может приводить к формированию ложных представлений об эффективности (или неэффективности) соответствующего диагностического или лечебного метода.

Доказательная медицина, очевидно, не требует отречения от индивидуального клинического опыта, ценность которого остаётся очень высокой; вместе с тем при выборе метода диагностики и лечения в настоящее время не следует ориентироваться лишь на собственные представления, в том числе и сформировавшиеся в ходе длительного наблюдения за большими группами больных. Личные предпочтения следует соотносить с представленными в публикациях научных медицинских журналов доказательствами, рекомендациями профессиональных обществ, но именно опыт клинициста позволяет выбрать из них оптимальные.

Таблица 32-2. Основные показатели, используемые при интерпретации метаанализа

Параметр	Описание
Отношение шансов (odds ratio)	Описывает вероятность наступления изучаемого исхода Рассчитывают шансы наступления исходов в основной и контрольной группах: например, в основной группе выздоровели 6 из 12 пациентов, в контрольной — 3 из 12; шансы выздоровления составляют, соответственно, 6:6 (1) и 3:9 (0,3) Полученные шансы сопоставляют между собой (отношение шансов составляет 1:0,3=3,3; это означает, что вероятность выздоровления в основной группе в 3,3 раза превосходит таковую в контрольной)
Относительный риск (relative risk)	Позволяет сопоставить риск наступления изучаемого исхода в основной и контрольной группах Рассчитывают риск наступления исхода в основной и контрольной группах: например, в основной группе умерли 2 из 10 больных, в контрольной — 5 из 10; риск смерти составляет, соответственно, 2:10 (0,2) и 5:10 (0,5) Относительный риск получают при сопоставлении риска в обеих группах (0,2:0,5=0,4 — относительный риск смерти у больных, получающих лечение) В дальнейшем рассчитывают снижение относительного риска: 1−0,4=0,6×100%=60%; это означает, что лечение снижает риск смерти на 60% по сравнению с теми больными, которые его не получают (контрольная группа)

ОСОБЕННОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В НЕФРОЛОГИИ

Доказательная медицина в настоящее время широко внедрена в практику клинических исследований, проводящихся в различных областях нефрологии. Вместе с тем адаптация принципов доказательной медицины в нефрологии отличается рядом особенностей:

- сравнительной редкостью многих хронических заболеваний почек, затрудняющих проведение крупных (особенно мультицентровых и рандомизированных) контролируемых исследований в связи с невозможностью одномоментного включения достаточного числа пациентов;
- необходимостью зачастую мало реального очень продолжительного наблюдения вплоть до наступления исхода (ТПН);
- большим числом сопутствующих факторов, влияющих на прогноз, определяющийся не только собственно темпом прогрессирования почечного поражения, но и другими, часто более значимыми обстоятельствами (например, сердечно-сосудистыми осложнениями);
- малым числом вмешательств, которые могли бы стать объектом сравнения.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований при большинстве хронических заболеваний почек малореально из-за их редкости, которая обусловливает невозможность одновременного участия достаточного числа пациентов, подходящих по предполагаемым критериям включения (длительность болезни, отсутствие предшествовавшего лечения, сохранность почечной функции и др.). Вместе с тем даже при нечасто

встречающихся вариантах почечного поражения, например при морфологически доказанном волчаночном нефрите, некоторых формах первичного (Брайтова) гломерулонефрита, удаётся даже при сравнительно небольшом (от 10 до 100) числе пациентов получать достоверные результаты, достигаемые за счёт максимально строгого подбора групп, тщательного соблюдения протокола исследования и длительного наблюдения. В ряде случаев повторные исследования, выполненные в различных клинических центрах, на сходных пациентах, демонстрируют сходные результаты; иногда эта закономерность сохраняется на протяжении нескольких лет, убедительно подтверждая эффективность первоначально предложенной терапевтической схемы (например, впервые предложенная C. Ponticelli и соавт. в 1993 г. на основании результатов собственного рандомизированного исследования схема применения циклоспорина при резистентном к глюкокортикостероидам ФСГС).

При нечасто встречающихся вариантах хронических заболеваний почек существенно возрастает роль клинических исследований, построенных по принципу случай–контроль, исследований с историческим контролем, результатов наблюдений без контрольной группы и описаний отдельных случаев. Значение последних особенно велико при накоплении данных, позволяющих сформулировать рекомендации по лечению казуистически редких хронических нефропатий.

Общие для большинства хронических нефропатий механизмы прогрессирования позволяют экстраполировать результаты применения некоторых методов лечения, относящихся к так называемой нефропротективной стратегии (см. главу «Нефропротективная стратегия») при распространённых формах почечного поражения (ДН, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек) на большинство других нозологических форм. Самые крупные рандомизированные мультицентровые клинические исследования в области нефрологии проведены на модели ДН, а также других хронических нефропатий с протеинурией (описание исследований приведено в главе «Нефропротективная стратегия»).

При оценке результатов лечения в нефрологии широко применяют суррогатные конечные точки, не описывающие непосредственно течение заболевания, но имеющие прогностическую роль и позволяющие уменьшить продолжительность наблюдения и число включаемых в исследование пациентов. К суррогатным конечным точкам, использующимся в нефрологической практике, относят:

- реципрокный креатинин (1/сывороточный креатинин);
- продолжительность периода до удвоения величины сывороточного креатинина или роста её ≥25% от исходной величины;
- частоту удвоения сывороточного уровня креатинина или роста его на ≥25% от исходной величины.

Нередко используют так называемые комбинированные конечные точки, описывающие суммарную частоту возможных неблагоприятных исходов (например, терминальная почечная недостаточность + рост сывороточного уровня креатинина ≥25% от исходной величин + смерть).

Широко используемое понятие «почечной» выживаемости подразумевает частоту необратимого ухудшения функции почек за оцениваемый временной интервал. «Почечную» выживаемость рассчитывают с помощью об-

щепринятых статистических методов (метод Kaplan—Meier), применение которых в одном клиническом центре нередко затруднено из-за малого числа пациентов и непродолжительности наблюдения за ними.

Клинические маркёры эффективности лечения, используемые в большинстве клинических исследований, — антипротеинурическое (антимикроальбуминурическое) и/или антигипертензивное действие изучаемого препарата (см. также главу «Нефропротективная стратегия»). Следует специально подчеркнуть, что достоверная оценка влияния лекарственного препарата на протеинурию возможна спустя более 1 мес непрерывного лечения; антигипертензивного эффекта (у пролонгированных форм препаратов) — не менее чем через 14 дней. Особые сложности в подобных ситуациях зачастую вызывает необходимость учета влияния сопутствующей терапии (в том числе иммунодепрессантов) и сложных лекарственных взаимодействий.

Большое число многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований в нефрологии посвящено оценке эффективности и безопасности препаратов, использующихся для лечения нефрогенной анемии или обусловленных ХПН нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Результаты их существенно изменили стратегию ведения больных со стойким ухудшением фильтрационной функции почек (см. главу «Хроническая почечная недостаточность»). Подчеркнём, что в клинических исследованиях, в которых изучались, например, препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина и/или железа, критериями эффективности были параметры, описывающие состояние сердца (индекс массы миокарда левого желудочка; показатели, характеризующие его сократимость), а в качестве клинических конечных точек также выступали отдельные сердечно-сосудистые осложнения (хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть).

Внедрение принципов доказательной медицины способствовало существенному повышению эффективности профилактических программ в нефрологии. Установлены общепопуляционные факторы риска стойкого снижения СКФ, что позволило подробно изучить распространённость хронической болезни почек и её прогностическое значение. Предложенные Национальным почечным фондом (National Kidney Foundation) понятие «хроническая болезнь почек» и рекомендации по её ведению — один из наиболее демонстративных примеров обоснованности унификации подходов к профилактике ТПН (см. главу «Хроническая болезнь почек»).

Многие данные, характеризующие эффективность и безопасность лекарственных препаратов, были получены на пациентах, исходно не страдавших хроническими болезнями почек. Результаты мультицентровых рандомизированных исследований, проводимых в кардиологии, эндокринологии, постоянно обогащают нефрологическую практику, хотя, очевидно, всегда требуют специального подтверждения при наблюдении за больными с хроническими нефропатиями. При этом следует подчеркнуть, что именно в нефрологии преимущества лекарственного препарата определяются особенно чётко в первую очередь его безопасностью, а риск «почечных» нежелательных явлений нередко затрудняет или делает невозможным применение многих ЛС (например, существенный протеинурический эффект

НПВС не позволяет рекомендовать их к применению в связи со значительным риском ухудшения функции почек).

Значительный объём сведений, полученных с помощью методов доказательной медицины, накоплен в области заместительной почечной терапии. В связи с этим стратегия ведения больных с ТПН регламентирована наиболее чётко по сравнению с другими разделами нефрологии.

Особенно актуально обоснование новых селективных стратегий лечения хронических болезней почек с позиций доказательной медицины. Вместе с тем проведение крупных контролируемых клинических исследований в этом направлении затруднено как редкостью большинства хронических нефропатий, при которых их можно применить (труднее всего включить в исследование исходно нелеченых больных), так и сложностью мониторинга терапевтических эффектов и безопасности лечения, который требует соответствующего инструментального и лабораторного оснащения.

Интенсивность использования методов доказательной медицины в нефрологии постоянно возрастает. Результаты контролируемых исследований служат источником информации, позволяющей создать более чёткие рекомендации по диагностике, лечению и профилактике хронических заболеваний почек.

Источники информации

Нефрология — один из наиболее активно развивающихся разделов клиники внутренних болезней. Именно поэтому большинство нефрологов, в том числе и работающих в практическом здравоохранении, оказываются прямо или косвенно вовлечёнными в клинические исследования и должны владеть общими принципами доказательной медицины. В связи с этим врач-нефролог всегда должен целенаправленно искать специальные источники информации (табл. 32-3).

В связи с трудностями проведения крупных контролируемых исследований в нефрологии особое значение приобретают описательные, но особенно систематизированные обзоры. Одним из самых надёжных источников информации, касающейся диагностической и лечебной тактики при хронических заболеваниях почек, остаётся позиция эксперта, изложенная в виде лекции или редакционного комментария. Общность многих проблем диктует обращение не только к специализированным нефрологическим источникам информации, но также и к относящимся к смежным клиническим дисциплинам — кардиологии, эндокринологии, ревматологии и другим.

Один из наиболее насыщенных источников информации в нефрологии — вэб-сайты профессиональных обществ. Ориентирование в Интернете следует рассматривать как один из наиболее надёжных тестов на квалификацию врача-нефролога, поскольку именно на соответствующих вэб-сайтах можно наиболее оперативно получить интересующую информацию, в том числе неопубликованную в печатных версиях журналов, ознакомиться с новыми вариантами клинических рекомендаций, обсудить сложную клиническую ситуацию со специалистами из других центров в режиме *on-line*. Большое значение имеют специализированные обучающие вэб-сайты для пациентов и их родственников, существенно облегчающие, в частности, адаптацию к заместительной почечной терапии.

Таблица 32-3. Источники информации в нефрологии

Источник информации	Возможная информация
Рецензируемые журналы (в том числе официальные органы национальных обществ по нефрологии, диализу и трансплантации, тематические выпуски общетерапевтических журналов)	Описательные обзоры Систематизированные обзоры Оригинальные клинические исследования (выполненные в одном центре и рандомизированные мультицентровые) Описания отдельных наблюдений Обучающие публикации (лекции, клинические разборы) Комментарии (позиции экспертов по актуальным и/или спорным вопросам) Рекомендации по диагностике и ведению
Специализированные руководства, учебники	Общепринятые подходы к диагностике, лечению и профилактике хронических болезней почек «Общие» сведения (этиология, патогенез), реже подвергающиеся пересмотру по сравнению с принципами диагностики и лечения
Вэб-сайты	Рекомендации профессиональных общество по диагностике, лечению и профилактике хронических болезней почек и их осложнений *On-line* версии специализированных журналов Информация о проводимых мероприятиях (конгрессы, форумы, конференции) с возможностью регистрации *on-line* *On-line* форумы, используемые для консультаций, обмена опытом Информация для пациентов (существуют специальные сайты)

Кооперация нефрологов *on-line* существенно упрощает создание и обновление информации в регистрах. Наряду с регистром больных с ХПН не вызывает сомнения обоснованность составления регистров пациентов с основными вариантами хронических заболеваний почек (ДН, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, атеросклеротический стеноз почечных артерий, волчаночный нефрит и другие), базой для которых может стать определённый клинический центр, специализирующийся по данной проблеме.

В качестве источников основополагающих сведений в области нефрологии сохраняют значение специализированные учебники и руководства, как правило, отражающие опыт ведущих клинических школ и содержащие общепринятые положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики хронических болезней почек. Очевидна необходимость их регулярного (не реже 1 раза в 3—5 лет) переиздания.

В повседневной клинической практике велико значение рекомендаций, издаваемых профессиональными обществами на основании анализа существующего объёма клинических исследований. Уровни достоверности конкретного положения рекомендаций обозначают буквами от A до D в зависимости от уровня её доказанности (табл. 32-4). Создание рекомендаций по многим разделам клинической нефрологии в настоящее время затруд-

Таблица 32-4. Уровни достоверности материала, представленного в рекомендациях

Уровень достоверности	Описание
A	Рекомендации подготовлены на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований или по результатам одного рандомизированного контролируемого клинического исследования
B	Рекомендации подготовлены на основании результатов нерандомизированного контролируемого исследования или когортного исследования
C	Рекомендации подготовлены на основании данных описательных исследований, исследований типа «случай–контроль», сравнительных исследований, корреляционных исследований, одномоментных исследований
D	Рекомендации подготовлены на основании описаний отдельных случаев, соглашений специалистов и заключений экспертных комитетов

нительно в связи с трудностью проведения контролируемых клинических исследований; постоянное ознакомление с медицинской информацией в настоящее время в наибольшей степени позволяет соответствовать общепринятым стандартам подготовки врача-нефролога. Многие терапевтические стратегии, используемые в нефрологии, уже сегодня обоснованы с точки зрения доказательной медицины (табл. 32-5); более подробно основные клинические испытания представлены на прилагающемся к учебнику CD. Решение глобальных задач, стоящих перед нефрологией (в частности, профилактика ХПН на уровне общей популяции), возможно при рациональном внедрении принципов доказательной медицины в исследовательскую и клиническую практику; не меньшее значение вместе с тем имеют сохранение основополагающих принципов ведущих клинических школ и учёт индивидуального клинического опыта врача.

Таблица 32-5. Терапевтические стратегии, применение которых в нефрологии обосновано с точки зрения доказательной медицины

Стратегия	Объект исследования	Значение
Комбинация кортикостероидов с цитостатиками[1]	Волчаночный нефрит ФСГС Нефропатия минимальных изменений, резистентная к монотерапии кортикостероидами	Установлена возможность купирования активности почечного поражения и предупреждения стойкого ухудшения функции почек, большая по сравнению с применением кортикостероидов или цитостатиков в режиме монотерапии
Устранение протеинурии и снижение АД с помощью ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II[2]	Хронические недиабетические нефропатии с протеинурией (включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек взрослых) ДН[3]	Назначение в максимальных дозах позволяет добиться существенного снижения протеинурии, независимо от исходного уровня АД, и достоверно продлить додиализный период

Окончание табл. 32-5

Применение недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов при хронических нефропатиях с АГ и протеинурией	Хронические заболевания почек с АГ и протеинурией (включая ДН)[4]	Антипротеинурическое действие — производное антигипертензивного действия недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов обеспечивает их нефропротективный эффект
Комбинация эритропоэтина с препаратами железа	Преддиализная ХПН Терминальная почечная недостаточность	Применение следует начинать на додиализном этапе, что позволяет предотвратить основные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе фатальные, и затормозить формирование уремической кардиомиопатии
Реваскуляризация почек	Вазоренальная АГ (преимущественно атеросклеротический стеноз и фибромускулярная дисплазия почечных артерий)	Своевременное применение (умеренно выраженная почечная недостаточность) позволяет добиться снижения АД и стабилизации функции почек; всегда эффективнее консервативного ведения; стентирование почечных артерий имеет преимущества перед только баллонной ангиопластикой
N-ацетилцистеин	Высокий риск контрастной нефропатии (преимущественно различные варианты ангиографии)	Профилактическое применение снижает частоту ухудшения функции почек, обусловленного введением рентгеноконтрастных агентов

[1]Все контролируемые исследования включали сравнительно небольшое число больных и проводились преимущественно в одном клиническом центре, но тщательность их проведения значительно повышает демонстративность результатов.
[2]Стратегия, обоснованная в продолжительных, крупных многоцентровых контролируемых исследованиях (см. также Приложение на CD и главу «Нефропротективная стратегия»).
[3]ДН с протеинурией >1 г/сут и умеренной почечной недостаточностью стала моделью для демонстрации нефропротективного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II, установленного в очень крупных многоцентровых контролируемых исследованиях (см. «Диабетическая нефропатия», «Нефропротективная стратегия», Приложение на CD)
[4]Все данные получены в ходе небольших исследований, проводившихся в одном центре, или в результате метаанализа, который также продемонстрировал превосходство недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов над дигидропиридиновыми.

Список рекомендуемой литературы

1. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2000. — 688 с.
2. *Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М.* Диагностика и лечение болезней почек. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 384 с.
3. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — М.: Литтерра, 2006. — 896 с.
4. Brenner and Rector's The Kidney / Ed. Barry M. Brenner. — 7th ed. — Saunders, 2003. — 3072 p.
5. Oxford Textbook of Clinical Nephrology / Ed. A. M. A. Davison, J.S. Cameron, J.-P. Grunfeld et al. — 3rd ed. — Oxford University Press, 2005. — 3048 p.
6. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренс. — М.: Медицина, 2000.
7. *Храйчик Д.Е., Седор Дж.Р., Ганц М.Б.* Секреты нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Ю.В. Наточина. — М., СПб: Бином, 2001.
8. *Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н.* Лечение гломерулонефритов. — М.: Новартис, 2000.
9. Успехи нефрологии / Под ред. Н.А. Мухина. — М.: Русский врач, 2001.
10. *Николаев А.Ю., Милованов Ю.С.* Лечение почечной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999.
11. *Даугирдас Дж.Т., Блейк П.Дж., Инг Т.С.* Руководство по диализу: Пер. с англ. / Под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. — 3-е изд. — М.: Центр диализа, Тверь: Триада, 2003. — 744 с.
12. *Тареева И.Е., Шилов Е.М., Андросова С.О., Швецов М.Ю.* Образовательный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалистов. Специальность № 040122.07 «Нефрология»: Руководство. Утверждено Учебно-методическим объединением медицинских и фармацевтических вузов. — М., 2003. — 72 с.

Справочник лекарственных средств

В алфавитном порядке приведены все упомянутые в книге лекарственные средства. Международные непатентованные наименования (МНН) даны **полужирным шрифтом**, торговые наименования — светлым. После каждого МНН приведены торговые наименования; аннулированные из Государственного реестра ЛС обозначены символом «®».

Адалат (МНН: **нифедипин**)
Адельфан-Эзидрекс (МНН: **дигидралазин+гидрохлоротиазид+резерпин**)
Азатиоприн ■ Азатиоприн ■ Имуран
Азитромицин ■ Азивок ■ АзитРус ■ Азитрал ■ Азитрокс ■ Азитромицин ■ Азитромицин-АКОС ■ Азитромицин-БИ ■ Азитромицина дигидрат ■ Азитромицина моногидрат ■ Азитроцин ■ Зетамакс ретард ■ Зи-фактор ■ Зимакс ■ Зитролид ■ Зитролид форте ■ Зитроцин ■ Сумазид ■ Сумамед ■ Сумамед форте ■ Сумамецин ■ Сумамокс ■ Хемомицин
Азлоциллин ■ Азлоциллин ■ Секуропен
Азтреонам ■ Азактам
Аккупро (МНН: **хинаприл**)
Активированный уголь ■ Активированный уголь «Мекс» ■ Активированный уголь СКН ■ Белосорб-П ■ Карбактин ■ Карбо медициналис ■ Карболонг ■ Карбомикс ■ Карбопект ■ Микросорб-П ■ Уголь активированный ■ Уголь активированный «КМ» ■ Уголь активированный МС ■ Уголь активированный ФАС-Э ■ Уголь активированный-УБФ ■ Ультра-адсорб ■ Энтеросорбент ВНИИТУ-2 ■ Энтеросорбент ГС-01-Э
Аллопуринол ■ Алло ■ Аллозим ■ Аллопин ■ Аллопуринол ■ Аллопуринол Никомед ■ Аллопуринол-Тева ■ Аллопуринол-Эгис ■ Аллупол ■ Алопрон ■ Апо-Аллопуринол ■ Зилорик ■ Милурит ■ Пуринол ■ Ремид ■ Санфипурол
Алтиазем РР (МНН: **дилтиазем**)
Альбумин ■ Альбумин ■ Альбумин плацентарный ■ Альбумин человеческий ■ Альбумин человеческий 20% ■ Альбумин человеческий 20% Иммуно ■ Альбумин человеческий Дессау ■ Зенальб-20 ■ Плазбумин ■ Плазбумин 20 ■ Постаб ■ Постаб-альбумин ■ Уман альбумин ■ Уман-альбумин
Альфузозин ■ Дальфаз ■ Дальфаз СР ■ Дальфаз ретард
Амикацин ■ Амикацин ■ Амикацина сульфат ■ Амикин ■ Амикозит ■ Амицин ■ Ивимицин ■ Ликацин ■ Микацин ■ Селемицин ■ Фарциклин ■ Хемацин
Амилорид ■ Пуритрид

Аминосалициловая кислота ■ Монопас ■ Натрия пара-аминосалицилат ■ ПАС-Фатол Н ■ ПАСК ■ ПАСК-Акри ■ Пазер

Амиодарон ■ Альдарон ■ Амиодарон ■ Амиодарон Гексал ■ Амиодарон-Акри ■ Амиодарон-Ривофарм ■ Амиодарон-ФПО ■ Амиодарона гидрохлорид ■ Амиокордин ■ Веро-Амиодарон ■ Кардиодарон ■ Кордарон ■ Опакордэн ■ Ритмиодарон ■ Ритморест ■ Седакорон

Амитриптилин ■ Адепрен ■ Амизол ■ Аминеурин ■ Амиптилин ■ Амирол ■ Амитон ■ Амитриптилин ■ Амитриптилин Лечива ■ Амитриптилин Никомед ■ Амитриптилин-АКОС ■ Амитриптилин-Гриндекс ■ Амитриптилин-ЛЭНС ■ Амитриптилин-Словакофарма ■ Амитриптилин-Ферейн ■ Апо-Амитриптилин ■ Веро-Амитриптилин ■ Дамилена малеинат ■ Ново-Триптин ■ Саротен ■ Саротен ретард ■ Триптизол ■ Эливел

Амлодипин ■ Аген ■ Акридипин ■ Амло ■ Амловас ■ Амлодил ■ Амлодипин ■ Амлодипин-Биоком ■ Амлодипина бесилат ■ Амлодипина малеат ■ Амлодифарм ■ Амлонг ■ Амлорус ■ Амлотоп ■ Аронар ■ Веро-Амлодипин ■ Калчек ■ Кардилопин ■ Корвадил ■ Корди Кор ■ Норвадин ■ Норваск ■ Нормодипин ■ Омелар кардио ■ Стамло ■ Стамло М ■ Тенокс

Амоксициллин ■ Амин ■ Амоксикар ■ Амоксиллат ■ Амоксиллат-250 ■ Амоксисар ■ Амоксициллин ■ Амоксициллин 1000 Стада ■ Амоксициллин 250 Стада ■ Амоксициллин Ватхэм ■ Амоксициллин-Ратиофарм ■ Амоксициллин-Ратиофарм 250 ТС ■ Амоксициллин-Тева ■ Амоксициллина натриевая соль ■ Амоксициллина тригидрат ■ Амоксон ■ Амосин ■ Амотид ■ Апо-Амокси ■ Атоксилин ■ Гоноформ ■ Грамокс-Д ■ Грюнамокс ■ Данемокс ■ Куксациллин ■ Оспамокс ■ Раноксил ■ Тайсил ■ Упсамокс ■ Флемоксин Солютаб ■ Хиконцил ■ Э-мокс

Амоксициллин + клавулановая кислота ■ Амоклавин ■ Амоклан Гексал ■ Амоксиклав ■ Амоксициллина натриевая соль + клавуланат калия 5:1 ■ Аугментин ■ Клавоцин ■ Клавунат ■ Кламосар ■ Курам ■ Ликлав ■ Медоклав ■ Моксиклав ■ Панклав ■ Ранклав ■ Рапиклав ■ Флемоклав Солютаб

Ампициллин ■ Ампизид ■ Ампик ■ Ампирекс ■ Ампициллин ■ Ампициллин Ватхэм ■ Ампициллин Иннотек ■ Ампициллин натрия ■ Ампициллин натрия стерильный ■ Ампициллин-АКОС ■ Ампициллин-Дарница ■ Ампициллин-КМП ■ Ампициллин-Тева ■ Ампициллин-Ферейн ■ Ампициллина натриевая соль ■ Ампициллина тригидрат ■ Амплитал ■ Апо-Ампи ■ Декапен ■ Зетсил ■ Кампицилин ■ Месциллин ■ Пенбритин ■ Пенодил ■ Пентарцин ■ Пентрексил ■ Росциллин ■ Семициллин ■ Стандациллин ■ Упсампи ■ Хельм-Ампициллин ■ Хэльм-Ампициллин ■ Эпикоциллин

Амфотерицин В ■ Амфолип ■ Амфотерицин В ■ Амфоцил ■ Фунгизон ■ Фунгилин

Анаприлин (МНН: **пропранолол**)

Апровель (МНН: **ирбесартан**)

Атаканд (МНН: **кандесартан**)

Атенолол ■ Азектол ■ Апо-Атенол ■ Атен ■ Атенил ■ Атенобене ■ Атенова ■ Атенол ■ Атенолан ■ Атенолол ■ Атенолол 50 ■ Атенолол Никомед ■ Атенолол Штада ■ Атенолол-АКОС ■ Атенолол-Акри ■ Атенолол-Ратиофарм ■ Атенолол-Тева ■ Атенолол-УБФ ■ Атенолол-ФПО ■ Атеносан ■ Аткардил ■ Бетадур ■ Бетакард ■ Бетакард-100 ■ Бетакард-50 ■ Блокотенол ■ Вазкотен ■ Велорин ■ Веро-Атенолол ■ Ген-Атенолол ■ Катенол

■ Куксанорм ■ Ормидол ■ Принорм ■ Синаром ■ Теноблок ■ Тенолол ■ Тенормин ■ Унилок ■ Фалитонзин ■ Хайпотен ■ Хипрес

Аторвастатин ■ Атомакс ■ Аторис ■ Липитор ■ Липримар ■ Липтонорм ■ ТГ-тор ■ Торвакард ■ Тулип

Атропин ■ Атромед ■ Атропин ■ Атропина сульфат

Ацебутолол ■ Ацебутолол ■ Ацекор ■ Сектрал ■ Сектраль

Ацетазоламид ■ Диакарб ■ Фонурит

Ацетилсалициловая кислота ■ HL-Пэйн ■ АСС-Ратиофарм ■ Анопирин ■ Апо-Аса ■ Ас-тромб ■ Аскопирин ■ Аспекард ■ Аспиватрин ■ Аспикор ■ Аспилайт ■ Аспинат ■ Аспинат 300 ■ Аспинат Алко ■ Аспинат Кардио ■ Аспирекс ■ Аспирин ■ Аспирин «Йорк» ■ Аспирин «Кволити» ■ Аспирин 1000 ■ Аспирин УПСА ■ Аспирин кардио ■ Аспирин-Директ ■ Аспирин-Милтом ■ Аспитрин ■ Аспомай ■ Аспро 500 ■ Аспровит ■ Ацекардол ■ Ацентерин ■ Ацесал ■ Ацетилин ■ Ацетилсалицилбене ■ Ацетилсалициловая кислота ■ Ацетилсалициловая кислота «Йорк» ■ Ацетилсалициловая кислота МС ■ Ацетилсалициловая кислота-Дарница ■ Ацетилсалициловая кислота-Рос ■ Ацетилсалициловая кислота-Русфар ■ Ацетилсалициловая кислота-УБФ ■ Ацилпирин ■ Ацсбирин ■ Бартел драгз А.С.К. ■ Буфферан ■ Буфферин ■ Джасприн ■ КардиАСК ■ Кардиопирин ■ Кислота ацетилсалициловая ■ Колфарит ■ Майлайт ■ Микристин ■ НЮ-силз кардио-аспирин ■ Наш выбор-анальгетик ■ Наш выбор-детский анальгетик ■ Некстрим Фаст ■ Новандол ■ Новасан ■ Новасен SpC ■ Нью-аспер ■ Плидол ■ Ронал ■ Салорин ■ Сприт-Лайм ■ Таспир ■ Терапин ■ Тромбо АСС ■ Уолш-асалгин ■ Упсарин Упса ■ Флуспирин ■ Элкапин

Ацетилцистеин ■ N-АЦ-Ратиофарм ■ АЦЦ ■ АЦЦ 100 ■ АЦЦ 200 ■ АЦЦ Лонг ■ АЦЦ инъект ■ АЦЦ-100 ■ АЦЦ-200 ■ АЦЦ-лонг ■ Ацетилцистеин ■ Ацетилцистеин Седико ■ Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый ■ Ацетилцистеин Стада ■ Ацетилцистеин-Хемофарм ■ Муко Саниген ■ Мукобене ■ Мукомист ■ Муконекс ■ Мукосольвин ■ Н-АЦ-Ратиофарм ■ Н-Ацетил L-цистеин ■ Туссиком ■ Флуимуцил ■ Экзомюк ■ Экзомюк 200

Ацикловир ■ Ацигерпин ■ Ацик-офталь ■ Ацикловир ■ Ацикловир Гексал ■ Ацикловир Стада ■ Ацикловир-АКОС ■ Ацикловир-Акри ■ Ацикловир-БМС ■ Ацикловир-КМП ■ Ацикловир-Н.С. ■ Ацикловир-Тева ■ Ацикловир-Ферейн ■ Ациклостад ■ Веро-Ацикловир ■ Виворакс ■ Виролекс ■ Герпевир ■ Герпевир-КМП ■ Герперакс ■ Герпесин ■ Герпетад ■ Зовиракс ■ Ксоровир ■ Лизавир ■ Ловир ■ Медовир ■ Провирсан ■ Суправиран ■ Цевирин ■ Цикловакс ■ Цикловир ■ Цикловирал Седико ■ Цитивир

Беназеприл ■ Лотензин ■ Лотенсин

Бензилпенициллин ■ Бензилпенициллин ■ Бензилпенициллин калия ■ Бензилпенициллин натрия ■ Бензилпенициллин-КМП ■ Бензилпенициллина натрия ■ Бензилпенициллина новокаинн ■ Пенициллин G натриевая соль ■ Пенициллин G натриевая соль стерильная ■ Пенициллин-Тева ■ Пенициллина G натриевая соль стерильная ■ Пенициллиновая мазь ■ Прокаин пенициллин G 3 мега ■ Прокаин-Бензилпенициллин

Бетаксолол ■ Бетак ■ Бетоптик ■ Бетоптик С ■ Локрен

Беталок (МНН: **метопролол**)

Бисопролол ■ Бипрол ■ Бисогамма ■ Бисокард ■ Бисопролола гемифумарат ■ Бисопронкор ■ Конкор ■ Конкор Кор ■ Корбис ■ Коронал

Блеомицин ■ Бленамакс ■ Блеомицетина гидрохлорид ■ Блеоцин ■ Пинъянмицин

Буметанид ■ Буринекс ■ Буфенокс ■ Юринекс

Буринекс® (МНН: **буметанид**)

Валсартан ■ Валсасин ■ Диован

Вальпроевая кислота ■ Апилепсин ■ Ацедипрол ■ Вальпарин ХР ■ Депакин ■ Депакин 300 энтерик ■ Депакин хроно ■ Депакин хроно 500 ■ Депакин энтерик 300 ■ Депакин-хроно ■ Дипромал ■ Конвулекс ■ Конвульсофин ■ Орфирил ■ Эвериден ■ Энкорат ■ Энкорат хроно

Ванкомицин ■ Ванколед ■ Ванкомицин ■ Ванкомицин Квалимед ■ Ванкомицин стерильный ■ Ванкомицин-Тева ■ Ванкомицина гидрохлорид ■ Ванкорус ■ Ванкосин ■ Ванкоцин ■ Ванмиксан ■ Веро-ванкомицин ■ Эдицин

Варфарин ■ Варфарекс ■ Варфарин Никомед ■ Гелькум ■ Зоопаста ■ Ласка-1 ■ Ласка-2 ■ Ласка-3 ■ Родент ■ Родент-МЛ

Верапамил ■ Ацупамил ■ Вепамил ■ Веракард ■ Верамил ■ Верапабене ■ Верапамил ■ Верапамил-Дарница ■ Верапамил-МИК ■ Верапамил-Ратиофарм ■ Верапамил-Ферейн ■ Верапамила гидрохлорид ■ Веро-Верапамил ■ Верогалид ЕР 240 мг ■ Веромил ■ Данистол ■ Изоптин ■ Изоптин СР ■ Каверил ■ Лекоптин ■ Фаликард ■ Фаликард лонг ■ Финоптин ■ Фламон

Вессел Дуэ Ф (МНН: **сулодексид**)

Винкристин ■ Веро-Винкристин ■ Винкристин ■ Винкристин ликвид-Рихтер ■ Винкристин-ЛЭНС ■ Винкристин-Рихтер ■ Винкристин-Тева ■ Винкристина сульфат ■ Онковин ■ Онкокристин ■ Цитокристин ■ Цитомид

Вискен (МНН: **пиндолол**)

Галоперидол ■ Апо-Галоперидол ■ Галопер ■ Галоперидол ■ Галоперидол деканоат ■ Галоперидол форте ■ Галоперидол-Акри ■ Галоперидол-Ферейн ■ Галоперидол-ратиофарм ■ Галоперидола-РОС ■ Сенорм ■ Транкодол-5

Ганцикловир ■ Цимевен

Гемфиброзил ■ Гевилон ■ Гемфиброзил ■ Иполипид ■ Нормолип ■ Регулип

Гентамицин ■ Амгент ■ Гарамицин ■ Гентамин ■ Гентамицин ■ Гентамицин К ■ Гентамицин Леркен ■ Гентамицин-АКОС ■ Гентамицин-Дарница ■ Гентамицин-К ■ Гентамицин-М.Дж. ■ Гентамицин-Ратиофарм ■ Гентамицин-Тева ■ Гентамицин-Ферейн ■ Гентамицина сульфат ■ Гентамицина сульфат стерильный ■ Гентацикол ■ Гентина ■ Генцин ■ Септопал

Гепарин (МНН: **гепарин натрия**)

Гепарин натрия ■ Гепарибене натрий ■ Гепарин ■ Гепарин «Биохеми» ■ Гепарин БС ■ Гепарин Биохеми ■ Гепарин Лечива ■ Гепарин Сандоз ■ Гепарин натрий ■ Гепарин-Рихтер ■ Гепарин-Ферейн ■ Гепарин-натрий Браун ■ Гепарина натриевая соль ■ Лиотон 1000 ■ Тромблесс ■ Тромбофоб ■ Тропарин

Гидралазин ■ Апрессин

Гидрохлоротиазид ■ Апо-Гидро ■ Гидрохлоротиазид ■ Гидрохлоротиазид-Верте ■ Гидрохлортиазид ■ Гидрохлортиазид-САР ■ Гипазид ■ Гипотиазид ■ Дизалунил ■ Дихлотиазид
Гизаар (МНН: **лозартан + гидрохлоротиазид**)
Гипотиазид (МНН: **гидрохлоротиазид**)
Глибенкламид ■ Антибет ■ Апо-Глибурид ■ Бетаназ ■ Ген-Глиб ■ Гилемал ■ Гламид ■ Глибамид ■ Глибекс ■ Глибенкламид ■ Глибенкламид AWD 5 ■ Глибенкламид Никомед ■ Глибенкламид-Тева ■ Гликорал ■ Глиданил ■ Глимидстада ■ Глинил ■ Глитизол ■ Глюкобене ■ Глюкомид ■ Даонил ■ Диаб-контроль ■ Диабета ■ Маниглид ■ Манинил ■ Манинил 1.75 ■ Манинил 3.5 ■ Манинил 5 ■ Эуглюкон
Гликвидон ■ Глюренорм
Гликлазид ■ Веро-Гликлазид ■ Глидиаб ■ Глидиаб МВ ■ Глизид ■ Гликлазид ■ Гликлазид-АКОС ■ Глиорал ■ Глюкостабил ■ Диабест ■ Диабетон ■ Диабетон МВ ■ Диабефарм ■ Диабинакс ■ Диабрезид ■ Диамикрон ■ Диатика ■ Медоклацид ■ Предиан ■ Реклид
Глипизид ■ Антидиаб ■ Глибенез ■ Глибенез ретард ■ Глибенез-ретард ■ Глинез ■ Глюкотрол ХЛ ■ Минидиаб
Гоптен (МНН: **трандолаприл**)
Гуанетидин ■ Изобарин ■ Исмелин ■ Октадин ■ Санотензин
Гуанфацин ■ Эстулик
Даклизумаб ■ Зенапакс
Дексаметазон ■ Веро-Дексаметазон ■ Даксин ■ Декадрон ■ Декдан ■ Декса-Аллворан ■ Дексабене ■ Дексавен ■ Дексазон ■ Дексакорт ■ Дексамед ■ Дексаметазон ■ Дексаметазон «Хафслунд Никомед» ■ Дексаметазон Никомед ■ Дексаметазон фосфат ■ Дексаметазон-ЛЭНС ■ Дексаметазон-Ферейн ■ Дексаметазона натрия фосфат ■ Дексаметазона фосфата динатриевая соль ■ Дексапос ■ Дексафар ■ Дексокорт Н ■ Дексона ■ Дексона-Д ■ Детазон ■ Детаметазон ■ Максидекс ■ Офтан Дексаметазон ■ Сондекс ■ Фортекортин ■ Фортекортин моно
Декстран [ср. мол. масса 10 000] ■ Промит
Декстроза ■ Глюкоза ■ Глюкоза Биеффе ■ Глюкоза Браун ■ Глюкоза ангидридная ■ Глюкоза моногидрат ■ Глюкоза-Н.С. ■ Глюкоза-Сендересис ■ Глюкоза-Синко ■ Глюкоза-Э ■ Глюкостерил ■ Глюкостерил 10% ■ Глюкостерил 20% ■ Дексаква ■ Дексорид ■ Декстроза ■ Декстроза моногидрат ■ Декстроза с натрия хлорида ■ Либотт ■ Ликадекс ПФ ■ Плиасол ■ Тата дексин ■ Тата декст
Дефероксамин ■ Десферал
Диазепам ■ Апаурин ■ Апо-Диазепам ■ Валиум ■ Валиум Рош ■ Диазепабене ■ Диазепам ■ Диазепам Деситин ■ Диазепам Никомед ■ Диазепам-Ратиофарм ■ Диазепам-Тева ■ Диазепекс ■ Диапам ■ Дизеп-5 ■ Дикам ■ Калмпоуз ■ Ново-Дипам ■ Реланиум ■ Релиум ■ Седуксен ■ Сибазон ■ Сибазон-Ферейн ■ Фаустан ■ Фаустан 5
Диазоксид ■ Гиперстат
Дигитоксин ■ Дигитоксин
Дигоксин ■ Дигоксин ■ Дигоксин Никомед ■ Дигоксин ТФТ ■ Дигоксин-Н.С. ■ Дигоксин-Тева ■ Дилакор ■ Диланацин ■ Ланикор ■ Ланоксин
Дизопирамид ■ Корапейс ■ Норпейс ■ Палпитин ■ Ритмилен ■ Ритмиодарон ■ Ритмодан

Диклоксациллин ■ Диклоксациллин ■ Диклоксациллина натриевая соль
Диклофенак ■ Алловоран ■ Алмирал ■ Апо-Дикло ■ Артрекс ■ Артрозан ■ Бетарен ■ Биоран ■ Биоран рапид ■ Блесин ■ Верал ■ Вернак ■ Веро-Диклофенак ■ Вольтарен ■ Вольтарен Акти ■ Вольтарен СР ■ Вольтарен Эмульгель ■ Вольтарен рапид ■ Вотрекс ■ Дигнофенак ■ Диклак ■ Дикло ■ Дикло-Ф ■ Диклобене ■ Диклоберл ■ Диклоберл N 75 ■ Дикловит ■ Диклоген ■ Дикложесик ■ Дикломакс ■ Дикломакс-25 ■ Дикломакс-50 ■ Дикломелан ■ Диклонак ■ Диклонат П ■ Диклонат П ретард 100 ■ Диклоран ■ Диклоран СР ■ Диклориум ■ Диклофен ■ Диклофен кремогель ■ Диклофенак ■ Диклофенак 50 Берлин Хеми ■ Диклофенак Штада ■ Диклофенак натрия ■ Диклофенак ретард ■ Диклофенак ретард Оболенское ■ Диклофенак форте ■ Диклофенак-АКОС ■ Диклофенак-Акри ■ Диклофенак-Акри ретард ■ Диклофенак-Альтфарм ■ Диклофенак-М.Дж. ■ Диклофенак-МФФ ■ Диклофенак-Н.С. ■ Диклофенак-Ратиофарм ■ Диклофенак-Риво ■ Диклофенак-Ривофарм ■ Диклофенак-Тева ■ Диклофенак-УБФ ■ Диклофенак-ФПО ■ Диклофенак-Фаркос ■ Диклофенак-лонг ■ Диклофенак-натрий ■ Диклофенакол ■ Дифен ■ Дифизал ■ Дифизал-СР ■ Клофенак ■ Ксенид ■ Наклоф ■ Наклофен ■ Наклофен Дуо ■ Натрия диклофенак ■ Неодол ■ Ново-Дифенак ■ Олфен ■ Ортофен ■ Ортофена таблетки покрытые оболочкой 0.025 ■ Ортофер ■ Панамор АТ-50 ■ Раптен рапид ■ Ревмавек ■ Реводина ■ Реводина 25 ■ Реводина ретард ■ Реметан ■ Румафен СР ■ Санфинак ■ Скип ■ Ультрафен ■ Умеран ■ Униклофен ■ Фелоран ■ Фелоран 25 ■ Фелоран ретард ■ Фламерил ■ Фламерил К ■ Фламерил Ретард ■ Форгенак ■ Экофенак ■ Этифенак ■ Юмеран
Дилатренд (МНН: **карведилол**)
Дилтиазем ■ Алдизем ■ Алтиазем РР ■ Ангизем ■ Апо-Дилтиаз ■ Блокальцин ■ Блокальцин 60 ■ Блокальцин 90 ретард ■ Гербессер ■ Диазем ■ Диакордин ■ Диакордин 120 Ретард ■ Диакордин 60 ■ Диакордин 90 Ретард ■ Дилакор XR ■ Дилей Тиазим СР ■ Дилжина ■ Дилзем ■ Дилкардия ■ Дилкардия-ретард ■ Дилтазем 60 ■ Дилтазем СР ■ Дилтиазем ■ Дилтиазем Гексал ретард ■ Дилтиазем Ланнахер ■ Дилтиазем Никомед ■ Дилтиазем ретард ■ Дилтиазем-Ратиофарм 60 ■ Дилтиазем-Тева ■ Дилтиазем-ратиофарм ■ Дилтизем ■ Дилтизем СР ■ Дильрен ■ Дильцем ■ Зильден ■ Кардил ■ Кортиазем ■ Тиакем ■ Этизем
Диметилсульфоксид ■ Димексид
Диован (МНН: **валсартан**)
Дипиридамол ■ Апо-Дипиридамол ■ Веро-Дипиридамол ■ Дипиридамол ■ Дипиридамол-Ферейн ■ Курантил ■ Курантил 25 ■ Курантил 75 ■ Курантил N 25 ■ Курантил N 75 ■ Парседил ■ Пенселин ■ Персадил ■ Персантин ■ Тромбонил
Диротон (МНН: **лизиноприл**)
Дифенгидрамин ■ Аллергин ■ Грандим ■ Димедрол ■ Димедрол-Дарница ■ Димедрол-Рос ■ Димедрол-УБФ ■ Димедрол-УВИ ■ Дифенгидрамина гидрохлорид ■ Псило-бальзам
Добутамин ■ Добужект ■ Добутамин Гексал ■ Добутамин Гиулини ■ Добутамин Лахема 250 ■ Добутамин Никомед ■ Добутамин Солвей ■ Добутамин-Гриндекс ■ Добутрекс

Доксазозин ■ Артезин ■ Доксазозин ■ Доксазозин-Веро ■ Доксазозин-ратиофарм ■ Доксазозина мезилат ■ Доксапростан ■ Зоксон ■ Камирен ■ Камирен ХЛ ■ Кардура ■ Кардура ХЛ ■ Магурол ■ Тонокардин

Доксициклин ■ Апо-Докси ■ Бассадо ■ Вибрамицин ■ Довицин ■ Доксал ■ Доксибене ■ Доксибене М ■ Доксидар ■ Доксидар 100 ■ Доксилан ■ Доксициклин ■ Доксициклин 100 Стада ■ Доксициклин 200 Стада ■ Доксициклин Никомед ■ Доксициклин Штада ■ Доксициклин-АКОС ■ Доксициклин-Риво ■ Доксициклин-Ферейн ■ Доксициклина гидрохлорид ■ Доксициклина гиклат ■ Доксициклина хиклат ■ Докст ■ Медомицин ■ Моноклин ■ Ново-Доксилин ■ Тетрадокс ■ Этидоксин ■ Юнидокс ■ Юнидокс солютаб

Доксорубицин ■ Адриамицин ■ Адрибластин ■ Адрибластин быстрорастворимый ■ Аксидоксо ■ Бластоцин ■ Доксолем ■ Доксорубифер ■ Доксорубицин ■ Доксорубицин-Лэнс ■ Доксорубицин-Тева ■ Доксорубицин-Ферейн ■ Доксорубицин-Эбеве ■ Доксорубицина гидрохлорид ■ Келикс ■ Растоцин ■ Рубекс

Допамин ■ Допамин AWD ■ Допамин Джулини 50 ■ Допамин Солвей 200 ■ Допамин Солвей 50 ■ Допамина гидрохлорид ■ Допмин ■ Дофамин ■ Дофамин Джулини 200 ■ Дофамин-Дарница ■ Дофамин-Н.С. ■ Дофамин-Ферейн

Допегит (МНН: **метилдопа**)

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ■ Венофер ■ Декстрафер ■ Феррум Лек

Железа сульфат ■ Гемофер пролонгатум ■ Железа закисного сульфат ■ Орферон ■ Феоспан ■ Феро-градумет ■ Ферро-градумет ■ Феррогрaдумет ■ пмс-Железа сульфат

Железа фумарат ■ Железа фумарат ■ Ферронат ■ Хеферол

Зидовудин ■ Азидотимидин ■ Вудазидин ■ Зидо-Эйч ■ Зидовирин ■ Зидовудин ■ Зидовудин-Ферейн ■ Ретровир ■ Ретровир АЗиТи ■ Тимазид

Ибупрофен ■ Адвил ■ Апо-Ибупрофен ■ Апо-Ибупрофен ФС ■ Бартел драгз Ибупрофен ■ Болинет ■ Болинет Лингвал ■ Бонифен ■ Брен ■ Бруфен ■ Бруфен СР ■ Бруфен ретард ■ Бурана ■ Детский Мотрин ■ Долгит ■ Долгит крем ■ Ибалгин ■ Ибупрон ■ Ибупроф ■ Ибупрофен ■ Ибупрофен Ланнахер ■ Ибупрофен Никомед ■ Ибупрофен-АКОС ■ Ибупрофен-Верте ■ Ибупрофен-Н.С. ■ Ибупрофен-Тева ■ Ибупрофен-Хемофарм ■ Ибусан ■ Ибутад ■ Ибутоп ■ Ибуфен ■ Ипрен ■ МИГ 200 ■ МИГ 400 ■ Маркофен ■ Мотрин ■ Нурофен ■ Нурофен Мигранин ■ Нурофен Период ■ Нурофен УльтраКап ■ Нурофен актив ■ Нурофен для детей ■ Нурофен форте ■ Перофен 200 ■ Профен ■ Профинал ■ Реумафен ■ Солпафлекс ■ Фаспик

Изониазид ■ ИНХ ■ Изозид 200 ■ Изониазид ■ Изониазид-АКОС ■ Изониазид-Дарница ■ Изониазид-Н.С. ■ Изониазид-Ферейн ■ Нидразид ■ Римицид

Изоптин SR 240® (МНН: **верапамил**)

Изосорбида динитрат ■ Аэросонит ■ Динит ■ Динитросорбилонг ■ Дитрат ■ ИСДН ■ Изо Мак ■ Изо Мак ретард ■ Изо Мак спрей ■ Изодинит ■ Изокард 20 ■ Изокард 40 ■ Изокет ■ Изолонг ■ Изосорб ретард ■ Изосорбид динитрат ■ Изосорбид динитрат ретард ■ Изосорбида динитрат ■ Кардикет ■ Кардикс ■ Кардикэп ■ Кардиогард ■ Кардонит ■ Нисопер-

кутен ■ Нитросорбид ■ Нитросорбид-Н.С. ■ Нитросорбид-Русфар ■ Нитросорбид-УВИ ■ Седокард ■ Сорбидин ■ ТД-спрей Изо Мак ■ Этидиниз

Изосорбида мононитрат ■ Из 5 моно-Ратиофарм ■ Изомонат ■ Изомонит Гексал ■ Изомонит Гексал ретард ■ Изосорбид мононитрат ■ Изосорбида мононитрат ■ Кардикс моно ■ Кардисорб ■ Конпин ■ Монизид ■ Монизол ■ Моно Мак ■ Моно Мак депо ■ Моно мак 50 Д ■ Монолонг ■ Мононит ■ Мононитрат ОФ ■ Мононитрат ретард ■ Моносан ■ Моноцинк ■ Моночинкве ■ Моночинкве ретард ■ Оликард ■ Оликард 40 ретард ■ Оликард 60 ретард ■ Пектрол ■ Пентакард-10 ■ Пентакард-20 ■ Пентакард-40 ■ Плодин ■ Сорбимон ■ Элантан ■ Элантан лонг ■ Эфокс ■ Эфокс 20 ■ Эфокс лонг

Илопрост ■ Иломедин

Имипенем + циластатин ■ Тиенам

Иммуноглобулин антитимоцитарный ■ АТГ-Фрезениус ■ АТГ-Фрезениус С ■ Антилимфолин ■ Антилимфолин Кз ■ Антилимфолин Кр ■ Атгам ■ Иммуноглобулин антилимфоцитарный ■ Тимоглобулин

Индапамид (МНН: **индапамид**)

Индапамид ■ Акрипамид ■ Акрипамид ретард ■ Ариндап ■ Арифон ■ Арифон ретард ■ Веро-Индапамид ■ Индап ■ Индапамид ■ Индапамид МВ ■ Индапамид Никомед ■ Индапамид Польфарма ■ Индапамид-Верте ■ Индапрессин ■ Индапсан ■ Индиур ■ Ионик ■ Ионик ретард ■ Лорвас ■ Памид ■ Равел СР ■ Ретапрес ■ Тензар ■ Франтел

Индерал® (МНН: **пропранолол**)

Индометацин ■ Апо-Индометацин ■ Веро-Индометацин ■ Индобене ■ Индовис ЕС ■ Индоколлир ■ Индомет-Ратиофарм ■ Индометацин ■ Индометацин 100 Берлин-Хеми ■ Индометацин 50 Берлин-Хеми ■ Индометацин Врамед ■ Индометацин Севтополис ■ Индометацин Софарма ■ Индометацин ретард ■ Индометацин-Акри ■ Индометацин-Альтфарм ■ Индометацин-Биосинтез ■ Индометацин-Ратиофарм ■ Индометацинум ■ Индомин ■ Индопан ■ Индотард ■ Индофарм ■ Индоцид ■ Интебан ■ Метиндол ■ Ново-Метацин SpC ■ Тридоцин ■ Эльметацин

Интерлейкин-2 ■ Ронколейкин

Интерферон альфа ■ Диаферон ■ Интерферон лейкоцитарный человеческий ■ Интерферон человеческий лейкоцитарный концентрированный жидкий ■ Лайфферон

Интерферон альфа-2b ■ Альтевир ■ Альфарона ■ Интераль ■ Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный ■ Интрон А ■ Интрон-А ■ Реальдирон ■ Эберон Альфа Р

Инхибейс (МНН: **цилазаприл**)

Ирбесартан ■ Апровель

Исрадипин ■ Ломир

Итраконазол ■ Ирунин ■ Итразол ■ Итраконазол ■ Итраконазол пеллеты ■ Итраконазол-ФПО ■ Итраконазол-ратиофарм ■ Итрамикол ■ Каназол ■ Миконихол ■ Орунгал ■ Орунгамин ■ Орунит ■ Румикоз

Йогексол ■ Омнипак

Йодиксанол ■ Визипак

Йопромид ■ Ультравист ■ Ультравист-240 ■ Ультравист-300 ■ Ультравист-370

Калия хлорид ■ К-Дур ■ К-Лайт ■ Калий нормин ■ Калий-нормин ■ Калипоз пролонгатум ■ Калия хлорид

Кальцитонин ■ Кальцитонин ■ Кальцитрин ■ Миакальцик ■ Сибакальцин
Кальцитриол ■ Остеотриол ■ Рокальтрол ■ Силкис
Кальция ацетат ■ Ацетат кальция 500 мг Сальмон Фарма
Кальция глюконат ■ Кальция глюконат ■ Кальция глюконат с фруктовым вкусом ■ Кальция глюконат-Дарница ■ Кальция глюконат-Н.С.
Кальция карбонат ■ Аддитива кальций ■ Бартел драгз Антацидные таблетки ■ Витакальцин ■ Кальпримум ■ Кальция карбонат осажденный ■ Карбонат кальция Сальмон Фарма ■ Упсавит кальций
Кальция хлорид ■ Кальция хлорид ■ Кальция хлорид кристаллический ■ Кальция хлорид-Дарница
Канамицин ■ Желпластан ■ Канамицин ■ Канамицин-АКОС ■ Канамицин-КМП ■ Канамицина сульфат ■ Канамицина сульфат стерильный ■ Умекан 1000
Кандесартан ■ Атаканд
Капотен (МНН: **каптоприл**)
Каптоприл ■ Алкадил ■ Ангиоприл ■ Апо-Капто ■ Ацетен ■ Блокордил ■ Веро-Каптоприл ■ Ген-Каптоприл ■ Капокард ■ Капотен ■ Капофарм ■ Каприл ■ Капто ■ Каптоприл ■ Каптоприл 25 ■ Каптоприл Гексал ■ Каптоприл ОФ ■ Каптоприл Стада ■ Каптоприл ШенТон 25 ■ Каптоприл-АКОС ■ Каптоприл-АКРИ ■ Каптоприл-Биосинтез ■ Каптоприл-КМП ■ Каптоприл-МИК ■ Каптоприл-Н.С. ■ Каптоприл-Рос ■ Каптоприл-СТИ ■ Каптоприл-Тева ■ Каптоприл-ФПО ■ Каптоприл-Ферейн ■ Каптоприл-Эгис ■ Кардоприл ■ Катопил ■ Ново-Капторил ■ Рилкаптон ■ Систоприл ■ Тензиомин ■ Эпситрон
Карбамазепин ■ Актинервал ■ Апо-Карбамазепин ■ Ген-Карпаз ■ Загретол ■ Зептол ■ Карбадак ■ Карбалепсин ретард ■ Карбамазепин ■ Карбамазепин Никомед ■ Карбамазепин Риво ■ Карбамазепин-АКРИ ■ Карбамазепин-Тева ■ Карбамазепин-Фармация-АД ■ Карбамазепин-Ферейн ■ Карбапин ■ Карбасан ■ Карбатол ■ Карзепин-200 ■ Мазепин ■ Ново-Карбамаз ■ Стазепин ■ Сторилат ■ Тегретол ■ Тегретол ЦР ■ Тимонил ■ Финзепин ■ Финлепсин ■ Финлепсин 200 ретард ■ Финлепсин 400 ретард ■ Финлепсин ретард ■ Эпиал
Карбенициллин ■ Геопен ■ Карбенициллин ■ Карбенициллина динатриевая соль ■ Пиопен
Карведилол ■ Акридилол ■ Атрам ■ Ведикардол ■ Дилатренд ■ Карведилол ■ Карведилол Оболенское ■ Карветренд ■ Карвидил ■ Кардивас ■ Кориол ■ Кредекс ■ Таллитон
Кардура (МНН: **доксазозин**)
Кетоконазол ■ Бризорал ■ Ветозорал ■ Кетоконазол ■ Кетоконазол-ФПО ■ Ливарол ■ Микозорал ■ Низорал ■ Ороназол ■ Перхотал ■ Фунгинок ■ Фунгистаб
Кларитромицин ■ Биноклар ■ Веро-Кларитромицин ■ Клабакс ■ Кларбакт ■ Кларитромицин ■ Кларитромицин Протекх ■ Кларитромицин-Верте ■ Кларитросин ■ Кларицит ■ Кларомин ■ Клацид ■ Клацид СР ■ Клеримед ■ Криксан ■ Лекоклар ■ Фромилид ■ Фромилид уно
Клиндамицин ■ Далацин ■ Далацин Т ■ Далацин Ц ■ Далацин Ц фосфат ■ Климицин ■ Клиндамицин ■ Клиндамицина гидрохлорид ■ Клиндамицина фосфат ■ Клиндафер ■ Клиндацин ■ Клиноксин

Клонидин ■ Апо-Клонидин ■ Барклид ■ Гемитон ■ Катапресан ■ Клонидина гидрохлорид ■ Клофелин ■ Клофелин-Дарница ■ Клофелин-М ■ Хлофазолин
Клопамид ■ Бриналдикс ■ Бринальдикс ■ Клопамид
Клопидогрел ■ Зилт ■ Клопидогрела гидросульфат ■ Плавикс
Клофибрат ■ Атромид-С ■ Атромидин ■ Клофибрат ■ Мисклерон
Кодеин ■ Кодеин ■ Кодеина основание ■ Кодеина фосфат ■ Кодеина фосфат полугидрат ■ Туссамаг с кодеином
Козаар (МНН: **лозартан**)
Колекальциферол ■ Аквадетрим ■ Вигантол ■ Видеин 3 ■ Витамин Д3 ■ Витамин Д3 БОН ■ Холекальциферокапс ■ Холекальциферол
Колхицин ■ Колхицин
Конкор (МНН: **бисопролол**)
Коргард® (МНН: **надолол**)
Корданум (МНН: **талинолол**)
Кордафен (МНН: **нифедипин**)
Коринфар (МНН: **нифедипин**)
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] ■ Апо-Сульфатрим ■ Бактекод ■ Бакторедукт ■ Бактрим ■ Бактрим форте ■ Берлоцид ■ Берлоцид 240 ■ Би-Септин ■ Бикотрим ■ Бисептин ■ Бисептол ■ Бисептол 480 ■ Бисутрим ■ Брифесептол ■ Ген-Ультразол ■ Гросептол ■ Двасептол ■ Дисептон ■ Дуо-Септол ■ Интрим ■ Ко-тримоксазол ■ Ко-тримоксазол-ICN ■ Ко-тримоксазол-Акри ■ Ко-тримоксазол-Биосинтез ■ Ко-тримоксазол-Ривофарм ■ Ко-тримоксазол-СТИ ■ Ко-тримоксазол-Тева ■ Ко-тримоксазол-ФПО ■ Котрим-Ратиофарм ■ Котримоксазол ■ Котримоксазол Ватхэм ■ Котримоксазол-480 ■ Котримол ■ Котрифарм ■ Ново-Тримел ■ Орибакт ■ Ориприм ■ Полсептол ■ Ранкотрим ■ Септрин ■ Синерсул ■ Сулотрим ■ Сульфаметоксазол/Триметоприм ■ Сульфатрим-СС ■ Суметролим ■ ТМС 480 ■ Трим ■ Тримезол ■ Триметоприм и Сульфаметоксазол ■ Тримосул ■ Циплин ■ Экспозол
Ксипамид ■ Аквафор
Лабеталол ■ Альбетол
Лазикс (МНН: **фуросемид**)
Ламивудин ■ Зеффикс ■ Эпивир ТриТиСи
Лацидипин ■ Лацидипин ■ Лаципил ■ Сакур
Левамизол ■ Декарис ■ Левамизол ■ Левамизола гидрохлорид
Леводопа ■ L-допа ■ Допаркин ■ Допафлекс ■ Калдопа ■ Леводопа
Левокарнитин ■ L-Карнитин ■ Карнитен ■ Карнифит ■ Элькар
Левофлоксацин ■ Левофлоксацин ■ Лефокцин ■ Таваник ■ Флорацид ■ Элефлокс
Лигнин гидролизный ■ Лигносорб ■ Лигнофепант ■ Полифан ■ Полифепан ■ Фильтрум-СТИ ■ Энтегнин
Лидокаин ■ Версатис ■ Динексан А ■ Ксикаин ■ Ксилестезин ■ Ксилодонт ■ Ксилокаин ■ Ксилолланд без адреналина ■ Лигнокаина хлоргидрат ■ Лидокаин ■ Лидокаин ICN ■ Лидокаин Браун ■ Лидокаин-АКОС ■ Лидокаин-Н.С. ■ Лидокаин-Тева ■ Лидокаина гидрохлорид ■ Лидокарт ■ Ликаин ■ Луан

Лизиноприл ■ Даприл ■ Диротон ■ Ирумед ■ Лизакард ■ Лизигамма ■ Лизиноприл ■ Лизиноприл Штада ■ Лизиноприла дигидрат ■ Лизинотон ■ Лизир ■ Лизорил ■ Листрил ■ Литэн ■ Принивил ■ Синоприл

Лития карбонат ■ Квилонум ■ Контемнол ■ Лития карбонат ■ Литосан-СР ■ Микалит ■ Седалит

Ловастатин ■ Апекстатин ■ Веро-Ловастатин ■ Кардиостатин ■ Ловакор ■ Ловастатин ■ Ловастерол ■ Мевакор ■ Медостатин ■ Рекол ■ Ровакор ■ Холетар

Лозартан ■ Брозаар ■ Веро-Лозартан ■ Козаар ■ Лозап ■ Лозартан ■ Лозартан калия ■ Презартан ■ Реникард

Локрен (МНН: **бетаксолол**)

Ломефлоксацин ■ Ксенаквин ■ Ломацин ■ Ломефлокс ■ Ломефлоксацин ■ Ломефлоксацина гидрохлорид ■ Ломфлокс ■ Лофокс ■ Максаквин ■ Окацин

Ломир® (МНН: **исрадипин**)

Лотензин (МНН: **беназеприл**)

Магурлит® (МНН: нет)

Маннитол ■ D (-) Маннитол ■ Маннит ■ Маннитол

Мелфалан ■ Алкеран

Менадиона натрия бисульфит ■ Викасол ■ Викасол-Дарница

Мепробамат ■ Апо-Мепробамат ■ Мепробамат ■ Мепротан

Меропенем ■ Меронем

Метилдопа ■ Альдомет ■ Альфадопа ■ Допанол ■ Допегит ■ Экибар

Метилпреднизолон ■ Депо-Медрол ■ Медрол ■ Метилпреднизолон ■ Метилпреднизолон Софарма ■ Метипред ■ Преднол ■ Преднол-Л ■ Солу Медрол ■ Солу-Медрол ■ Урбазон ■ Урбазон депо

Метициллин ■ Метициллин

Метоклопрамид ■ Апо-Метоклоп ■ Веро-метоклопрамид ■ Гастросил ■ Дибертил ■ Клометол ■ Меломид ■ Меломида гидрохлорид ■ Метамол ■ Метоклопрамид ■ Метоклопрамид-Акри ■ Метоклопрамид-ФПО ■ Метоклопрамида гидрохлорид ■ Метпамид ■ Перинорм ■ Примперан ■ Реглан ■ Церуглан ■ Церукал ■ Церулан

Метоксифлуран ■ Анекотан ■ Пентранн

Метопролол ■ Беталок ■ Беталок Зок ■ Вазокардин ■ Вазокардин ретард ■ Корвитол ■ Корвитол 100 ■ Корвитол 50 ■ Лопресор ■ Метогексал ■ Метокард ■ Метокард ретард ■ Метолол ■ Метопролол ■ Метопролол ОФ ■ Метопролол ОФ 200 ретард ■ Метопролол-Акри ■ Метопролол-Ратиофарм ■ Метопролол-Тева ■ Метопролола тартрат ■ Сердол ■ Спесикор ■ Эгилок ■ Эгилок Ретард ■ Эмзок

Метотрексат ■ Веро-метотрексат ■ Зексат ■ Метотрексат ■ Метотрексат Лахема ■ Метотрексат натрия ■ Метотрексат-ЛЭНС ■ Метотрексат-Тева ■ Метотрексат-Ферейн ■ Метотрексат-Эбеве ■ Трексан ■ Триксилем

Метронидазол ■ Акваметро ■ Апо-Метронидазол ■ Арилин ■ Ген-Золерол ■ Дефламон ■ Зоацид ■ Камезол ■ Клион ■ Медазол ■ Метровагин ■ Метровит ■ Метрогил ■ Метрозол ■ Метроксан ■ Метролакэр ■ Метрон ■ Метронидазол ■ Метронидазол Браун ■ Метронидазол Ватхем ■ Метронидазол Квалимед ■ Метронидазол Никомед ■ Метронидазол-АКОС ■ Метронидазол-Альтфарм ■ Метронидазол-Рос ■ Метронидазол-Русфар ■ Метронидазол-ТАТ ■ Метронидазол-Тева ■ Метронидазол-УБФ ■

Метронидазол-Фаркос ■ Метронидазол-Ципла ■ Метронидазола бензоат ■ Метронидазола гемисукцинат ■ Метросептол ■ Нидазол ■ Ново-Нидазол ■ Орвагил ■ Протамет ■ Розамет ■ Розекс ■ Трихазол ■ Трихо-ПИН ■ Трихоброл ■ Трихопекс ■ Трихопол ■ Филмет ■ Флагил ■ Эфлоран

Микардис (МНН: **телмисартан**)

Микофенолата мофетил ■ Селлсепт

Миноксидил ■ Алопекси ■ Лонитен ■ Регейн

Миноциклин ■ Миноцин

Митомицин ■ Веро-митомицин ■ Митомицин С ■ Митомицин-ЛЭНС ■ Митомицин-С ■ Митомицин-С Киова ■ Мутамицин

Моксонидин ■ Физиотенз ■ Цинт

Моноприл (МНН: **фозиноприл**)

Морфин ■ Долтард ■ М-Эслон ■ МСТ континус ■ Морфилонг ■ Морфин ■ Морфина гидрохлорид ■ Морфина сульфат ■ Скенан

Моэксиприл ■ Моэкс

Муромонаб-CD3 ■ Ортоклон ОКТ-3

Надолол ■ Коргард ■ Надолол

Надропарин кальция ■ Фраксипарин ■ Фраксипарин Форте

Налидиксовая кислота ■ Налидиксовая кислота ■ Невиграмон ■ Неграм

Напроксен ■ Алив ■ Апо-Напроксен ■ Апранакс ■ Апрол ■ Дапрокс энтеро ■ Инапрол ■ Наксен ■ Налгезин ■ Налгезин форте ■ Наликсан ■ Наприос ■ Напробене ■ Напроксен ■ Напроксен-ICN ■ Напроксен-Акри ■ Напроксен-Тева ■ Напроксена натриевая соль ■ Напроксена натрий ■ Напросин ■ Норитис ■ Пронаксен ■ Санапрокс

Натрия гидрокарбонат ■ Натрия бикарбонат ■ Натрия гидрокарбонат

Натрия кальция эдетат ■ Тетацин-кальций ■ Тетацин-кальция

Натрия тиосульфат ■ Натрия тиосульфат ■ Натрия тиосульфат-Дарница

Натрия хлорид ■ Натрия хлорид ■ Натрия хлорид Биеффе ■ Натрия хлорид Браун ■ Натрия хлорид с метилцеллюлозой ■ Натрия хлорид-Дарница ■ Натрия хлорид-Сендересис ■ Натрия хлорид-Синко ■ Нормасол ■ Ризосин ■ Салин ■ Салорид ■ Содиум хлорид ■ Тата салин ■ Хлорат натрия ■ Хлорид натрия

Небиволол ■ Небилет

Нетилмицин ■ Гуардоцин ■ Нетромицин

Никардипин ■ Баризин ■ Нердипин ■ Пердипин

Никотин ■ Никвитин ■ Никоретте ■ Никоретте с мятным вкусом ■ Никотинелл

Никотинамид ■ Никотинамид ■ Никотинамид фарма ■ Никотинамид-Н.С. ■ Никотинамида

Никотиновая кислота ■ Ниацин ЮСП ■ Никотиновая кислота МС ■ Никотиновая кислота ■ Никотиновая кислота-Дарница ■ Эндурацин

Нистатин ■ Нистатин

Нитроглицерин ■ Гилустенон ■ Депонит 10 ■ Депонит 5 ■ Лентонитрат ■ Минитран 10 ■ Минитран 5 ■ Миовин ■ Нирмин ■ Нисконитрин ■ Нитрет ■ Нитрадиск ■ Нитрангин ■ Нитрангин ликвидум ■ Нитро ■ Нитро Мак ■ Нитро Мак ретард ■ Нитро Поль Инфуз ■ Нитро-дур ■ Нитротайм ■ Нитровил ■ Нитроглицерин ■ Нитроглицерин Никомед ■ Нитроглицерин микрогранулы ■ Нитроглицерин разбавленный ■ Нитроглицерин с глюкозой ■ Нитроглицерин с лактозой ■ Нитроглицерин форте

■ Нитрогранулонг ■ Нитродерм ТТС 10 ■ Нитродерм ТТС 5 ■ Нитроджект ■ Нитрозилон ■ Нитрокардин ■ Нитрокор ■ Нитролингвал-аэрозоль ■ Нитроминт ■ Нитронг ■ Нитронг форте ■ Нитропек ■ Нитроперкутен ■ Нитросол ■ Нитроспрей-ICN ■ Перлинганит ■ Сустабукал ■ Сустак ■ Сустак мите ■ Сустак форте ■ Сустонит ■ Тринитролонг

Нитроксолин ■ 5-НОК ■ 5-Нитрокс ■ Нитроксолин ■ Нитроксолин-АКОС ■ Нитроксолин-УБФ

Нитропруссид натрия ■ Нанипрус ■ Натрия нитропруссид ■ Ниприд

Нитрофурантоин ■ Апо-Нитрофурантоин ■ Фурадонин

Нифедипин ■ Адалат ■ Адалат СЛ ■ Адалат протект ■ Анифед ■ Апо-Нифед ■ Веро-Нифедипин ■ Гипернал ■ Депин-Е ■ Занифед ■ Зенусин ■ Кальцигард ■ Кальцигард ретард ■ Кальцигард-10 ■ Кальцигард-5 ■ Карин-Фер ■ Кордафен ■ Кордафлекс ■ Кордафлекс РД ■ Кордипин ■ Кордипин XL ■ Кордипин ХЛ ■ Кордипин ретард ■ Кордипин-ретард ■ Коринфар ■ Коринфар ретард ■ Миогард ■ Никардия ■ Никардия СД ретард ■ Нифадил ■ Нифебене ■ Нифегексал ■ Нифедекс ■ Нифедикап ■ Нифедикор ■ Нифедипат ■ Нифедипат-10 ■ Нифедипат-5 ■ Нифедипин ■ Нифедипин 20 ретард ■ Нифедипин-ICN ■ Нифедипин-МИК ■ Нифедипин-Н.С. ■ Нифедипин-Ратиофарм ■ Нифедипин-ФПО ■ Нифедипин-Фаркос ■ Нифедипин-Х-Ратиофарм ■ Нифекард ■ Нифекард ХЛ ■ Нифелат ■ Нифелат Q ■ Нифелат Р ■ Нифесан ■ Нификард ■ Ново-Нифедин ■ Осмо-Адалат ■ Рониан ■ Санфидипин ■ Спониф 10 ■ Фенамон ■ Фенигидин ■ Флекор-Н ■ Чинил-Эвкалиптовое масл ■ Экодипин

Норваск (МНН: **амлодипин**)

Нортриптилин ■ Нортриптилин

Норфлоксацин ■ Анквин ■ Бактинор ■ Гираблок ■ Квинолокс ■ Локсон-400 ■ Негафлокс ■ Нолицин ■ Норбактин ■ Норилет ■ Нормакс ■ Нороксин ■ Норфацин ■ Норфлокс ■ Норфлоксацин ■ Ренор ■ Софазин ■ Спектрама ■ Чиброксин ■ Ютибид

Обзидан (МНН: **пропранолол**)

Оксазепам ■ Апо-Оксазепам ■ Нозепам ■ Оксазепам ■ Оксазепам-Ратиофарм ■ Оксазепам-Ферейн ■ Тазепам

Оксалиплатин ■ Оксалиплатин Лахема ■ Оксатера ■ Элоксатин

Оксациллин ■ Оксациллин ■ Оксациллин натриевая соль-компакт ■ Оксациллин натриевая соль-порошок ■ Оксациллин натрия ■ Оксациллин-АКОС ■ Оксациллин-КМП ■ Оксациллин-ТАТ ■ Оксациллин-Ферейн ■ Оксациллина натриевая соль ■ Оксациллина натриевая соль стерильная ■ Простафлин

Окспренолол ■ Слоу-тразикор ■ Тразикор

Омепразол ■ Биопразол ■ Веро-Омепразол ■ Гастрозол ■ Демепразол ■ Зероцид ■ Золсер ■ Крисмел ■ Локит ■ Ломак ■ Лосек ■ Лосек МАПС ■ Омегаст ■ Омез ■ Омезол ■ Омепар ■ Омепразол ■ Омепразол-АКОС ■ Омепразол-Акри ■ Омепразол-Е.К. ■ Омепразол-Н.С. ■ Омепразол-Рихтер ■ Омепразол-ФПО ■ Омепрол ■ Омепрус ■ Омефез ■ Омизак ■ Омипикс ■ Омипронол ■ Омитокс ■ Ортанол ■ Оцид ■ Пептикум ■ Плеом-20 ■ Промез ■ Просептин ■ Рисек ■ Ромесек ■ Сопрал ■ Улзол ■ Ультоп ■ Хелицид ■ Хелицид 10 ■ Хелицид 20 ■ Хелол

Орлистат ■ Ксеникал

Офлоксацин ■ Веро-Офлоксацин ■ Глауфос ■ Джеофлокс ■ Заноцин ■ Заноцин ОД ■ Зофлокс ■ Киролл ■ Менефлокс ■ Орнид ■ Офлин ■ Офло ■ Офлоксацин ■ Офлоксацин-ICN ■ Офлоксацин-АКОС ■ Офлоксацин-Промед ■ Офлоксацин-ФПО ■ Офлоксин ■ Офлоксин 200 ■ Офломак ■ Офлоцид ■ Офлоцид форте ■ Таривид ■ Тариферид ■ Тарицин ■ Унифлокс ■ Уросин ■ Флоксал

Паклитаксел ■ Абитаксел ■ Интаксел ■ Митотакс ■ Паклитакс ■ Паклитаксел ■ Паклитаксел-Лэнс ■ Паклитаксел-Филаксис ■ Паклитаксел-Эбеве ■ Паксен ■ Таксол ■ Ютаксан

Парацетамол ■ Адол ■ Акамол-Тева ■ Алка-Зельтцер плюс болеутоляющее и жаропонижающее средство ■ Альдолор ■ Аминадол ■ Ацетаминофен ■ Ацетомай ■ Бартел драгз Обезболивающее средство Апап ■ Биндард ■ Вольпан ■ Дайнафед ЕХ ■ Дайнафед юниор ■ Далерон ■ Дафалган ■ Деминофен ■ Детский Панадол ■ Доло ■ Доломол ■ Ифимол ■ Калпол ■ Калпол 6 плюс ■ Лекадол ■ Лупоцет ■ Медипирин 500 ■ Мексален ■ Напа ■ Наш выбор-Парацетамол ■ Ново-Джесик ■ Опрадол ■ Памол ■ Панадол ■ Панадол актив ■ Панадол бэби энд инфант ■ Панадол джуниор ■ Парамол ■ Парацет ■ Парацетамол ■ Парацетамол 120 Берлин-Хеми ■ Парацетамол 200 ■ Парацетамол 200 Берлин-Хеми ■ Парацетамол 250 Берлин-Хеми ■ Парацетамол МС ■ Парацетамол детский ■ Парацетамол-АКОС ■ Парацетамол-Альтфарм ■ Парацетамол-Дарница ■ Парацетамол-Н.С. ■ Парацетамол-Ратиофарм ■ Парацетамол-Ривофарм ■ Парацетамол-Русфар ■ Парацетамол-УБФ ■ Парацетамол-Хемофарм ■ Пасемол ■ Пацимол ■ Перфалган ■ Пиранол ■ Пиримол ■ Проходол ■ Санидол ■ Сифенол ■ Стримол ■ Тайленол ■ Тайленол детский ■ Тайленол для младенцев ■ Фебрицет ■ Флютабс ■ Цефекон Д ■ Эффералган ■ Эффералган Максимум

Пеницилламин ■ Артамин ■ Бианодин ■ Купренил ■ Пеницилламин ■ Троловол

Пентамидин ■ Пентакаринат

Пентоксифиллин ■ Агапурин ■ Агапурин 600 ретард ■ Агапурин ретард ■ Арбифлекс ■ Ацупентат ■ Вазонит ■ Дартелин ■ Кинетал-400 ■ Меллинорм ■ Пентамон ■ Пентилин ■ Пентилин форте ■ Пентогексал ■ Пентокс-400 ■ Пентоксифиллин ■ Пентоксифиллин Риво ■ Пентоксифиллин-Акри ■ Пентоксифиллин-Дарница ■ Пентоксифиллин-МИК ■ Пентоксифиллин-Ратиофарм ■ Пентоксифиллин-Тева ■ Пентоксифиллин-ФПО ■ Пентоксифиллин-Фаркос ■ Пентомер ■ Радомин ■ Ралофект ■ Тренпентал ■ Трентал ■ Трентал-400 ■ Флекситал ■ Хинотал

Периндоприл ■ Гиперник ■ Коверекс ■ Периндоприл ■ Периндоприла эрбумин ■ Перликор ■ Пренесса ■ Престариум

Пефлоксацин ■ Абактал ■ Пелокс-400 ■ Перти ■ Перфлокс ■ Пефлацин ■ Пефлацине ■ Пефлобид ■ Пефлоксацин ■ Пефлоксацин метан сульфонат дигидрат ■ Пефлоксацин-АКОС ■ Пефлоксацина мезилат ■ Пефлоксацина месилат ■ Юникпеф

Пиндолол ■ Вискен

Пипемидовая кислота ■ Веро-Пипемидин ■ Палин ■ Палин П ■ Панацид ■ Пиламин ■ Пимидель ■ Пипегал ■ Пипелин ■ Пипем ■ Пипемидовая кислота ■ Уропимид ■ Уротрактин

Пиперациллин ■ Исипен ■ Пиперациллин ■ Пиперациллина натриевая соль ■ Пипракс ■ Пипрацил ■ Пициллин
Пиперациллин + тазобактам ■ Тазоцин
Пипофезин ■ Азафен
Пиридоксин ■ Бартел драгз Витамин В6 ■ Витамин В6 ■ Пиридобене ■ Пиридоксин ■ Пиридоксин-Дарница ■ Пиридоксин-Н.С. ■ Пиридоксина гидрохлорид ■ Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.
Пироксикам ■ Апо-Пироксикам ■ Брексик-ДТ ■ Веро-Пироксикам ■ Ген-Пироксикам ■ Калмопирол ■ Мовон ■ Ново-Пирокам ■ Пирикам ■ Пирокам ■ Пирокс ■ Пироксикам ■ Пироксикам 10 Лечива ■ Пироксикам 10 Стада ■ Пироксикам 20 Лечива ■ Пироксикам 20 Стада ■ Пироксикам Йенафарм ■ Пироксикам Штада ■ Пироксикам-Акри ■ Пироксикам-Альтфарм ■ Пироксикам-Ратиофарм ■ Пироксикам-Тева ■ Пироксифер ■ Пирореум ■ Пирофлам ■ Ревмадор ■ Ремоксикам ■ Реукам ■ Роксикам ■ Саникам ■ Толдин ■ Фелдорал Седико ■ Фельден ■ Финалгель ■ Финалгель Спорт ■ Флексазе ■ Хотемин ■ Эразон ■ Юникам
Плендил (МНН: **felodipine**)
Повидон ■ Коллидон ■ Лакофталь ■ Пласдон К-25 ■ Пласдон К-29/32 ■ Пласдон К-90 ■ Пласдон С-15 ■ Повидон 8000 ■ Поливинилпирролидон ■ Поливинилпирролидон высокомолекулярный 850000+200000 ■ Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600+2700 ■ Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 8000+2000 ■ Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 8000+2000 для изготовления препарата Гемодез-Н ■ Поливинилпирролидон среднемолекулярный 35000+5000 ■ Энтеродез ■ Энтеросорб
Полимиксин В ■ Полимиксина В сульфат
Правастатин ■ Липостат ■ Правастатин ■ Правастатина натриевая соль
Празозин ■ Адверзутен ■ Адверзутен 1 ■ Адверзутен 5 ■ Минипресс ■ Ново-Празин ■ Польпрессин ■ Празозин ■ Празозин-Фармахим ■ Празозинбене ■ Пратсиол
Прайтор (МНН: **телмисартан**)
Преднизолон ■ Декортин ■ Инфланефран ■ Медопред ■ Ново-Преднизолон ■ Преднигексал ■ Преднизол ■ Преднизолон ■ Преднизолон «Хафслунд Никомед» ■ Преднизолон 5 мг Йенафарм ■ Преднизолон Никомед ■ Преднизолон гемисукцинат ■ Преднизолон-АКОС ■ Преднизолон-Дарница ■ Преднизолон-М.Дж. ■ Преднизолон-Ривофарм ■ Преднизолон-Ферейн ■ Преднизолона ацетат ■ Преднизолона гемисукцинат ■ Преднизолона натрия фосфат ■ Солю-Декортин ■ Шеризолон
Престариум (МНН: **периндоприл**)
Принорм (МНН: **атенолол**)
Прокаинамид ■ Новокаинамид ■ Новокаинамид-Ферейн
Пропранолол ■ Адреноблок ■ Анаприлин ■ Анаприлин-ФПО ■ Апо-Пропранолол ■ Бетакэп ТР ■ Веро-Анаприлин ■ Индерал ■ Индикардин ■ Ново-Пранол ■ Обзидан ■ Пролол ■ Пропра-Ратиофарм ■ Пропранобене ■ Пропранолол ■ Пропранолол Никомед ■ Пропранолол ретард ■ Пропранолола гидрохлорид ■ пмс-Пропранолол
Протионамид ■ Веро-Протионамид ■ Петеха ■ Проницид ■ Протионамид ■ Протионамид-Акри ■ Протомид ■ Тревинтикс
Проурокиназа ■ Гемаза ■ Проурокиназа ■ Пуролаза

Пэгинтерферон альфа-2а ■ Пегасис
Пэгинтерферон альфа-2b ■ ПегИнтрон
Рамиприл ■ Амприлан ■ Корприл ■ Рамиприл ■ Рамитрен ■ Тритаце ■ Хартил
Ранитидин ■ Апо-Ранитидин ■ Аситэк ■ Ацидекс ■ Ацилок ■ Ацилок-Е ■ Веро-Ранитидин ■ Ген-Ранитидин ■ Гертокалм ■ Ги-кар ■ Гистак ■ Дуоран ■ Зантак ■ Зантин ■ Зоран ■ Неосептин-Р ■ Ново-Ранидин ■ Пепторан ■ Протафан НМ пенфилл ■ Раниберл ■ Ранигаст ■ Ранисан ■ Ранисон ■ Ранитаб ■ Ранитал ■ Ранитард ■ Ранитидин ■ Ранитидин Врамед ■ Ранитидин Седико ■ Ранитидин-АКОС ■ Ранитидин-Акри ■ Ранитидин-БМС ■ Ранитидин-Берлин-Хеми ■ Ранитидин-Ратиофарм ■ Ранитидин-Ферейн ■ Ранитидина гидрохлорид ■ Ранитин ■ Рантаг ■ Рантак ■ Ринтид ■ Рэнкс ■ Улкодин ■ Улкосан ■ Улькуран ■ Ульран ■ Ульсерекс ■ Язитин
Ренитек (МНН: **эналаприл**)
Рибавирин ■ Арвирон ■ Веро-Рибавирин ■ Виразол ■ Ребетол ■ Рибавин ■ Рибавирин ■ Рибавирин Медуна ■ Рибавирин-Био ■ Рибавирин-Верте ■ Рибавирин-ЛЭНС ■ Рибавирин-ФПО ■ Рибамидил ■ Рибапег ■ Триворин
Рибофлавин ■ Рибофлавин ■ Рибофлавин Универсальный ■ Рибофлавин ФСД ■ Рибофлавин натрия фосфат ■ Рибофлавин-5-фосфат натрия ■ Рибофлавин-мононуклеотид
Рифамицин ■ Отофа ■ Рифогал
Рифампицин ■ Бенемицин ■ Макокс ■ Р-цин ■ Римактан ■ Римпацин ■ Римпин ■ Рисима ■ Рифадин ■ Рифамор ■ Рифампин ■ Рифампицин ■ Рифампицин-АКОС ■ Рифампицин-М.Дж. ■ Рифампицин-Ферейн ■ Рифарен ■ Рифацин ■ Рифодекс ■ Тибинил ■ Тибицин ■ Тубоцин ■ Эремфат ■ Эремфат 600
Розувастатин ■ Крестор
Рокситромицин ■ Акритроцин ■ БД-Рокс ■ Брилид ■ Веро-Рокситромицин ■ Ровенал ■ Роксептин ■ Роксибел ■ Роксибид ■ Роксигексал ■ Роксид ■ Роксилор ■ Роксимизан ■ Рокситем ■ Рокситромицин ■ Рокситромицин Лек ■ Роксолит ■ Рулид ■ Рулицин ■ Элрокс
Симвастатин ■ Авестатин ■ Акталипид ■ Атеростат ■ Вазилип ■ Веро-Симвастатин ■ Зоватин ■ Зокор ■ Зокор форте ■ Зорстат ■ Левомир ■ Овенкор ■ Симвагексал ■ Симвакард ■ Симвакол ■ Симвалимит ■ Симвастатин ■ Симвастатин-Ферейн ■ Симвастол ■ Симвор ■ Симгал ■ Симло ■ Симплакор
Соталол ■ Гилукор ■ Дароб ■ Лоритмик ■ Сотагексал ■ Соталекс ■ Соталол АВД ■ Соталола гидрохлорид ■ Тахиталол
Спирамицин ■ Ровамицин ■ Спирамисар ■ Спирамицин ■ Спирамицин основание ■ Спирамицин-веро
Спираприл ■ Квадроприл ■ Ренпресс
Спиронолактон ■ Альдактон ■ Альдопур ■ Веро-Спиронолактон ■ Верошпилактон ■ Верошпирон ■ Практон ■ Спирикс ■ Спиро ■ Спиронаксан ■ Спиронобене ■ Спиронол ■ Спиронолактон ■ Спиронолактон-Ратиофарм ■ Уректон
Стрептокиназа ■ Авелизин ■ Авелизин Браун ■ Гарлизит ■ Кабикиназа ■ Стрептаза ■ Стрептодеказа ■ Стрептокиназа ■ Целиаза

Стрептомицин ■ Стрептомицин ■ Стрептомицин-КМП ■ Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс ■ Стрептомицина сульфат ■ Стрептомицина сульфат нестерильный
Сулодексид ■ Вессел Дуэ Ф
Сульбактам ■ Сульбактам натрия
Сульфасалазин ■ С.А.С. 500 ■ С.А.С. Энтерик 500 ■ Сульфасалазин ■ Сульфасалазин-ЕН
Сульфинпиразон ■ Антуран ■ Апо-Сульфинпиразон
Такролимус ■ Програф
Талинолол ■ Корданум
Теветен (МНН: **эпросартан**)
Телмисартан ■ Микардис ■ Прайтор
Тенормин (МНН: **атенолол**)
Теофиллин ■ Афонилум СР ■ Вентакс ■ Диффумал 24 ■ Дурофилин ■ Неотеопэк ■ Ретафил ■ Свечи с эуфиллином ■ Слоу-Филлин ■ Слоу-бид ■ Спофиллин ретард 100 ■ Спофиллин ретард 250 ■ Тео ■ Теобиолонг ■ Теодил ■ Теопэк ■ Теостат ■ Теотард ■ Теофиллин ■ Теофиллин гранулят Н ■ Теофиллин-Н.С. ■ Уни-дур ■ Унилэр ■ Этифиллин ■ Эуфилонг
Теразозин ■ Корнам ■ Сетегис ■ Теразозин ■ Хайтрин
Тикарциллин + клавулановая кислота ■ Тиментин
Тиклопидин ■ Аклотин ■ Тагрен ■ Тиклид ■ Тиклин ■ Тикло ■ Тиклопидин ■ Тиклопидин-ратиофарм
Тимолол ■ Апо-Тимол ■ Апо-Тимоп ■ Арутимол ■ Глаумол ■ Глимол ■ Глукомол ■ Кузимолол ■ Ниолол ■ Новал ■ Окукэр ■ Окумед ■ Окумол ■ Окупрес-Е ■ Окурил ■ Окутим ■ Оптимол ■ Офтан Тимолол ■ Офтенсин ■ Тимадрен ■ Тимогексал ■ Тимолол ■ Тимолол-АКОС ■ Тимолол-ДИА ■ Тимолол-ЛЭНС ■ Тимолол-пос ■ Тимолола малеат ■ Тимоптик ■ Тимоптик-депо ■ Тимоптол
Тобрамицин ■ Бруламицин ■ Небцин ■ Обрацин ■ Тобрамицин ■ Тобрацин-АДС ■ Тобрекс
Толазамид ■ Толиназе
Толбутамид ■ Бутамид ■ Орабет
Торасемид ■ Диувер
Трамадол ■ Адамон лонг 100 ■ Адамон лонг 150 ■ Адамон лонг 200 ■ Адамон лонг 50 ■ Маброн ■ Плазадол ■ Протрадон ■ Синтрадон ■ Традол ■ Трамагит ■ Трамадол ■ Трамадол Ланнахер ■ Трамадол Никомед ■ Трамадол Стада ■ Трамадол Штада ■ Трамадол ретард ■ Трамадол-АКРИ ■ Трамадол-Ратиофарм ■ Трамадол-Словакофарма ■ Трамадола гидрохлорид ■ Трамал ■ Трамал ретард ■ Трамал ретард 100 ■ Трамалгин ■ Трамолин ■ Трамундин ретард
Трандолаприл ■ Гоптен
Триамтерен ■ Триамтерен
Триметоприм ■ ТМП-Ратиофарм ■ Триметоприм ■ Тримопан ■ Триприм
Триметофана камсилат ■ Арфонад
Тритаце (МНН: **рамиприл**)
Урапидил ■ Эбрантил
Урегит (МНН: **этакриновая кислота**)
Фамотидин ■ Антодин ■ Апо-Фамотидин ■ Аципеп ■ Блокацид ■ Гастероген ■ Гастросидин ■ Квамател ■ Квамател мини ■ Лецедил ■ Невофам

■ Пепсидин ■ Топцид ■ Ульфамид ■ Ульцеран ■ Фамогард ■ Фамодар ■ Фамонит ■ Фамопсин ■ Фамосан ■ Фамотидин ■ Фамотидин-ICN ■ Фамотидин-АКОС ■ Фамотидин-Акри ■ Фамоцид ■ Фудон

Фелодипин ■ Ауронал ■ Плендил ■ Фелодип

Фенацетин ■ Фенацетин

Фенилэфрин ■ Вистосан ■ Ирифрин ■ Мезатон ■ Назол Бэби ■ Назол Кидс ■ Фенилэфрина гидрохлорид

Фенитоин ■ Дифантоин ■ Дифенин

Фенобарбитал ■ Фенобарбитал

Фенолфталеин ■ Лаксиген ■ Пурген ■ Фенолфталеин

Фенотрин ■ Анти-бит ■ БИН ■ Глоболь-бокс-приманка ■ Инсектицидное мыло Дез-Ф ■ Инсектицидный дуст на основе Сумитрина ■ Инсектицидный шампунь на основе Сумитрина ■ Итакс ■ Мыло Дез-Ф ■ Паразидоз ■ Сифакс ■ Сумитрин ■ Сумитрин дуст ■ Сумитрин шампунь ■ Фенолон

Фенофибрат ■ Грофибрат ■ Липантил ■ Липантил 200 М ■ Лофат ■ Нофибал

Флувастатин ■ Лескол ■ Лескол ЭЛ ■ Лескол форте

Флуконазол ■ Веро-Флуконазол ■ Дифлазон ■ Дифлузол ■ Дифлюзол ■ Дифлюкан ■ Медофлюкон ■ Микомакс ■ Микосист ■ Микофлюкан ■ Нофунг ■ Проканазол ■ Флузол ■ Флукозан ■ Флукомицид Седико ■ Флуконазол ■ Флуконазол-Верте ■ Флуконорм ■ Флукорал ■ Флукорик ■ Флунол ■ Флусенил ■ Флюкостат ■ Флюмикон ■ Форкан ■ Фунголон ■ Фунзол ■ Цискан

Флуцитозин ■ Анкотил

Фозиноприл ■ Моноприл ■ Фозикард ■ Фозиноприл натрия

Фолиевая кислота ■ Мамифол ■ Фолацин ■ Фолиевая кислота

Фоскарнет натрия ■ Гефин ■ Триаптен ■ Фоскарнет натрия

Фосфомицин ■ Монурал ■ Урофосфабол ■ Фосфомицин натрия ■ Фосфоцин

Фузидовая кислота ■ Диэтаноламина фузидат ■ Фузидиевая кислота ■ Фузидиевой кислота ■ Фузидин ■ Фузидин-натрия ■ Фуцидин ■ Фуциталмик

Фуразидин ■ Фурагин ■ Фурагин, магния карбонат основной ■ Фурагин, натрия хлорид ■ Фуразидин ■ Фурамаг 50 мг

Фуразолидон ■ Фуразолидон

Фуросемид ■ Апо-Фуросемид ■ Диусемид ■ Дифурекс ■ Кинекс ■ Лазикс ■ Ново-Семид ■ Тасек ■ Тасимайд ■ Урикс ■ Флорикс ■ Фрузикс ■ Фрусемид ■ Фуроземикс ■ Фурон ■ Фуророзе ■ Фуросемид ■ Фуросемид Ланнахер ■ Фуросемид Никомед ■ Фуросемид-Дарница ■ Фуросемид-Милве ■ Фуросемид-Н.С. ■ Фуросемид-Ратиофарм ■ Фуросемид-Рос ■ Фуросемид-Тева ■ Фуросемид-Ферейн ■ Фурсемид

Хинидин ■ Кинидин Дурулес ■ Кинилентин ■ Кинитард ■ Хинидин ■ Хинидин дьюрулс ■ Хинипэк

Хинин ■ Хинин ■ Хинина гидрохлорид ■ Хинина дигидрохлорид ■ Хинина сульфат

Хлорамбуцил ■ Лейкеран ■ Хлорбутин

Хлорамфеникол ■ D, L-хлорамфеникол ■ Левовинизоль ■ Левомицетин ■ Левомицетин свечи ■ Левомицетин стеарат ■ Левомицетин-АКОС ■ Левомицетин-Акри ■ Левомицетин-Дарница ■ Левомицетин-КМП ■ Левомицетин-Русфар ■ Левомицетин-УБФ ■ Левомицетин-Ферейн

■ Левомицетина натрия сукцинат ■ Левомицетина стеарат ■ Левомицетина сукцинат ■ Синтомицин ■ Синтомицин-Русфар ■ Хлорамфеникол ■ Хлорамфеникол Лево ■ Хлорамфеникола натрия сукцинат ■ Хлороцид Г

Хлоропирамин ■ Субрестин ■ Супрамин ■ Супрастин ■ Хлоропирамин ■ Хлоропирамин-Ферейн ■ Хлоропирамина гидрохлорид

Хлорохин ■ Делагил ■ Хингамин ■ Хлорохина фосфат

Хлорпромазин ■ Аминазин ■ Аминазин-Н.С. ■ Аминазин-Ферейн ■ Ларгактил ■ Хлорпромазин ■ Хлорпромазина гидрохлорид

Цефазолин ■ Амзолин ■ Анцеф ■ Атралцеф ■ Вулмизолин ■ Золин ■ Золфин ■ Интразолин ■ Ифизол ■ Кефзол ■ Лизолин ■ Нацеф ■ Оризолин ■ Прозолин ■ Рефлин ■ Сефазол ■ Тотацеф ■ Цезолин ■ Цефазолин ■ Цефазолин «Биохеми» ■ Цефазолин Ватхэм ■ Цефазолин Никомед ■ Цефазолин Сандоз ■ Цефазолин натриевый ■ Цефазолин натрия ■ Цефазолин-АКОС ■ Цефазолин-КМП ■ Цефазолин-Тева ■ Цефазолина натриевая соль ■ Цефазолина натриевая соль кристаллическая стерильная ■ Цефазолина натриевая соль стерильная ■ Цефамезин ■ Цефаприм ■ Цефезол ■ Цефзолин ■ Цефоприд

Цефаклор ■ Альфацет ■ Верцеф ■ Тарацеф ■ Цек ■ Цеклор ■ Цефаклор Стада ■ Цефтор

Цефалексин ■ Апо-Цефалекс ■ Кефексин ■ Кефлекс ■ Клорцеф ■ Ново-Лексин ■ Орацеф ■ Оспексин ■ Палитрекс ■ Пиассан ■ Прилекс ■ Пролексин ■ Сепексин ■ Сеф ■ Солексин ■ Споридекс ■ Торласпорин ■ Улекс ■ Фелексин ■ Цепорекс ■ Цефабене ■ Цефадар ■ Цефаклен ■ Цефалекс ■ Цефалексин ■ Цефалексин-АКОС ■ Цефалексин-ПНИТИА ■ Цефалексин-Ратиофарм ■ Цефалексин-Тева ■ Цефалексин-Ферейн ■ Цефалексина натриевая соль ■ Цефалексина натриевая соль стерильная ■ Цефф

Цефамандол ■ Мандол ■ Цефамабол ■ Цефамандол ■ Цефамандола нафат ■ Цефамандола нафат стерильный ■ Цефат

Цефепим ■ Максипим ■ Максицеф ■ Цефепим стерильный

Цефиксим ■ Супракс ■ Цефспан

Цефоперазон ■ Дардум ■ Лоризон ■ Медоцеф ■ Операз ■ Цефапизон ■ Цефобид ■ Цефоперабол ■ Цефоперазон ■ Цефоперазон натрия ■ Цефоперазона дигидрат ■ Цефоперазона натриевая соль стерильная ■ Цефоперус

Цефоперазон + сульбактам ■ Сульмовер ■ Сульперазон ■ Сульперацеф ■ Сульцеф ■ Сульцефазон

Цефотаксим ■ Байотакс ■ Дуатакс ■ Интратаксим ■ Кефотекс ■ Клафобрин ■ Клафоран ■ Клафотаксим ■ Лифоран ■ Оритаксим ■ Резибелакта ■ Сефаген ■ Спирозин ■ Таксим ■ Талцеф ■ Тарцефоксим ■ Тиротакс ■ Халтекс ■ Цетакс ■ Цефабол ■ Цефаджет ■ Цефантрал ■ Цефосин ■ Цефотаксим ■ Цефотаксим «Биохеми» ■ Цефотаксим Лек ■ Цефотаксим натрия ■ Цефотаксим натрия стерильный ■ Цефотаксим-КМП ■ Цефотаксим-М.Дж. ■ Цефотаксима натриевая соль ■ Цефотаксима натриевая соль стерильная ■ Цефотам ■ Цефтакс

Цефрадин ■ Сефрил ■ Цефрадин

Цефтазидим ■ Амжецефт ■ Бестум ■ Биотум ■ Вицеф ■ Кефадим ■ Лоразидим ■ Мироцеф ■ Орзид ■ Тазицеф ■ Тизим ■ Фортадин ■ Фортазим ■ Фортоферин ■ Фортум ■ Цефазид ■ Цефзид ■ Цефтазидим ■ Цефтази-

дим натрия ■ Цефтазидим натрия карбонат стерильный ■ Цефтазидим-АКОС ■ Цефтазидим-М.Дж. ■ Цефтазидима пентагидрат ■ Цефтидин

Цефтибутен ■ Цедекс

Цефтриаксон ■ Азаран ■ Бетаспорина ■ Биотраксон ■ Ифицеф ■ КМП-Цефтриаксон ■ Лендацин ■ Лифаксон ■ Лонгацеф ■ Лораксон ■ Мегион ■ Медаксон ■ Новосеф ■ Офрамакс ■ Роцеферин ■ Роцефин ■ Стерицеф ■ Терцеф ■ Тороцеф ■ Триаксон ■ Троксон ■ Форцеф ■ Цефаксон ■ Цефатрин ■ Цефограм ■ Цефсон ■ Цефтриабол ■ Цефтриаксон ■ Цефтриаксон «Биохеми» ■ Цефтриаксон Протекх ■ Цефтриаксон Эльфа ■ Цефтриаксон натрия ■ Цефтриаксон натрия стерильный ■ Цефтриаксон-АКОС ■ Цефтриаксон-Дарница ■ Цефтриаксон-КМП ■ Цефтриаксон-ПНИТИА ■ Цефтриаксон-Ферейн ■ Цефтриаксона натриевая соль ■ Цефтриаксона натриевая соль стерильная ■ Цефтрифин ■ Цефтрон

Цефуроксим ■ Аксетин ■ Зинацеф ■ Зиннат ■ Кетоцеф ■ Кефстар ■ Кефурокс ■ Мультисеф ■ Новоцеф ■ Проксим ■ Суперо ■ Уцефаксим ■ Цефоген ■ Цефуксим ■ Цефурабол ■ Цефуроксим натрия ■ Цефуроксим натрия стерильный ■ Цефуроксима натриевая соль ■ Цефуроксима натриевая соль стерильная ■ Цефурус

Циклосерин ■ Коксерин ■ Майзер ■ Циклосерин

Циклоспорин ■ Веро-Циклоспорин ■ Имуспорин ■ Консупрен ■ Оргаспорин ■ Панимун Биорал ■ Р-Иммун ■ Сандиммун ■ Сандиммун Неорал ■ Сандиммун-Неорал ■ Циклопрен ■ Циклорал-ФС ■ Циклоспорин ■ Циклоспорин Гексал ■ Экорал

Циклофосфамид ■ Ледоксина ■ Циклофосфамид ■ Циклофосфамид-Тева ■ Циклофосфан ■ Циклофосфан-ЛЭНС ■ Цитоксан ■ Эндоксан ■ Эндоксан-Аста

Цилазаприл ■ Инхибейс ■ Прилазид

Циметидин ■ Альтрамет ■ Апо-Циметидин ■ Беломет ■ Гистодил ■ Йенаметидин ■ Нейтронорм ■ Ново-Циметин ■ Примамет ■ Симесан ■ Тагамет ■ Улкузал ■ Улькометин ■ Цемидин ■ Цигамет ■ Цимегексаль ■ Цимедин ■ Цимет ■ Циметигет ■ Циметидин ■ Циметидин «Ланнахер» ■ Циметидин Стада ■ Циметидин-Ривофарм ■ Цинамет

Ципрофлоксацин ■ Акваципро ■ Алципро ■ Арфлокс ■ Афеноксин ■ Веро-Ципрофлоксацин ■ Зиндолин ■ Ифиципро ■ Ифиципро ОД ■ Квинтор ■ Квипро ■ Лайпроквин ■ Липрохин ■ Медоциприн ■ Микрофлокс ■ Неофлоксин ■ Проксацин ■ Проципро ■ Реципро ■ Сифлокс ■ Тацип ■ Цепрова ■ Цефобак ■ Цилоксан ■ Циплокс ■ Ципраз ■ Ципрекс ■ Ципринол ■ Ципробай ■ Ципробид ■ Ципробрин ■ Ципрова ■ Ципровин 250 ■ Ципродар ■ Ципродокс ■ Ципроквин ■ Ципроксин ■ Ципролакэр ■ Ципролет ■ Ципролон ■ Ципромед ■ Ципронат ■ Ципропан ■ Ципросан ■ Ципросин ■ Ципросол ■ Ципрофлоксацин ■ Ципрофлоксацин-АКОС ■ Ципрофлоксацин-ФПО ■ Ципрофлоксацина гидрохлорид ■ Ципроцинал ■ Цитерал ■ Цифлозин ■ Цифлоксинал ■ Цифлосин ■ Цифлоцин ■ Цифран ■ Цифран ОД

Цисплатин ■ Аксиплат ■ Бластолем ■ Веро-Цисплатин ■ Кемоплат ■ Онкоплатин ■ Платамин ■ Платидиам ■ Платимит ■ Платинол ■ Цисанплат ■ Цисплатил ■ Цисплатин ■ Цисплатин-ЛЭНС ■ Цисплатин-Тева ■ Цисплатин-Эбеве ■ Цитоплатин

Эгилок (МНН: **метопролол**)

Эзетимиб ■ Эзетрол

Эналаприл ■ Апо-Эналаприл ■ Багоприл ■ Берлиприл 10 ■ Берлиприл 20 ■ Берлиприл 5 ■ Вазолаприл ■ Вазопрен ■ Веро-Эналаприл ■ Инворил ■ Кальпирен ■ Корандил ■ Лерин ■ Миниприл ■ Миоприл ■ Нормапресс ■ Оливин ■ Ренаприл ■ Ренитек ■ Эднит ■ Эназил 10 ■ Эналакор ■ Эналаприл ■ Эналаприл 5 Берлин-Хеми ■ Эналаприл Гексал ■ Эналаприл-ICN ■ Эналаприл-АКОС ■ Эналаприл-Аджио ■ Эналаприл-Акри ■ Эналаприл-Н.С. ■ Эналаприл-Рос ■ Эналаприл-ФПО ■ Эналаприла малеат ■ Энам ■ Энан-ЛМ ■ Энап ■ Энаприл ■ Энаприн ■ Энаренал ■ Энафарм ■ Энвас ■ Энвиприл ■ Энприл ■ Энрил

Энтеродез (МНН: **повидон**)

Эпоэтин альфа ■ Рэпоэтин-СП ■ Эпокомб ■ Эпокрин ■ Эпрекс ■ Эритропоэтин человека рекомбинантный ■ Эритростим

Эпоэтин бета ■ Веро-Эпоэтин ■ Рекормон ■ Эпоэтин ■ Эритропоэтин ■ Эритропоэтин человека рекомбинантный ■ Эритростим

Эпросартан ■ Навитен ■ Теветен

Эргокальциферол ■ Эргокальциферол ■ Эргокальциферол-Русфар

Эритромицин ■ Адимицин ■ Грюнамицин ■ Илозон ■ Синэрит ■ Эомицин ■ Эрацин ■ Эригексал ■ Эридерм ■ Эрик ■ Эритран ■ Эритромицин ■ Эритромицин Пси Диспертаб ■ Эритромицин лактобионат ■ Эритромицин стеарат ■ Эритромицин-АКОС ■ Эритромицин-Ратиофарм ■ Эритромицин-Тева ■ Эритромицина аскорбинат ■ Эритропед ■ Эрифлюид ■ Эрмицед

Эритропоэтин (МНН: **эпоэтин бета**)

Эсмолол ■ Бревиблок

Этакриновая кислота ■ Урегит

Этамбутол ■ Апбутол ■ Веро-Этамбутол ■ ЕМБ-Фатол 400 ■ Екокс ■ Комбутол ■ Ли-бутол ■ Миамбутол ■ Микобутол ■ Сурал ■ Темибутол ■ Тибутол ■ Эбутол ■ Энбутол ■ Этамбусин ■ Этамбутол ■ Этамбутол-Акри ■ Этамбутола гидрохлорид

Этионамид ■ Миобид-250 ■ Регионицид ■ Этид ■ Этионамид ■ Этомид

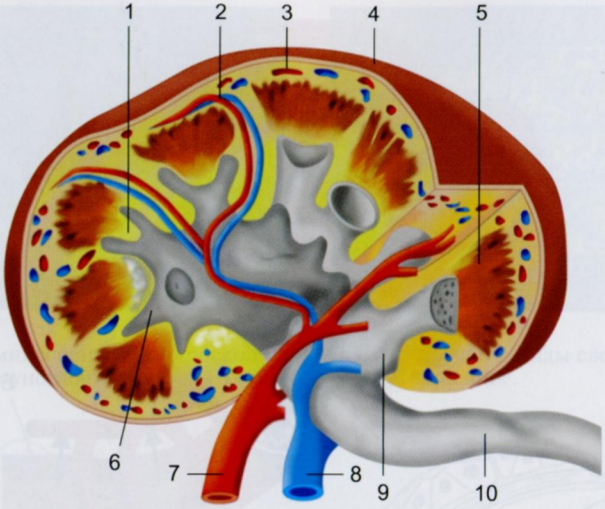


Рис. 3-1. Продольный разрез почки. 1 — мозговое вещество, 2 — дуговая артерия, 3 — корковое вещество, 4 — фиброзная капсула, 5 — почечная пирамида, 6 — почечная чашка, 7 — почечная артерия, 8 — почечная вена, 9 — почечная лоханка, 10 — мочеточник.

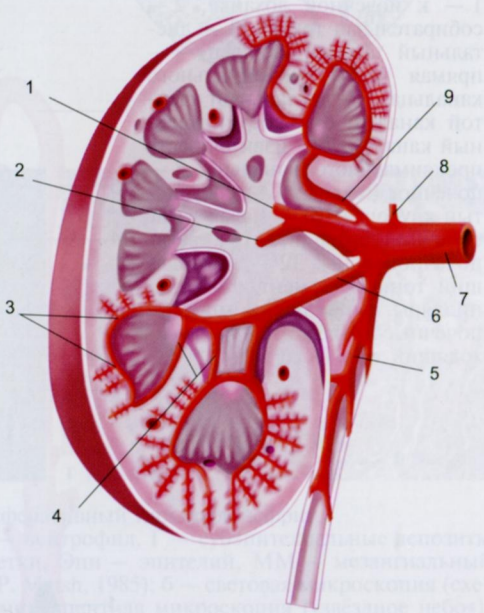


Рис. 3-2. Кровоснабжение почки. 1 — артерия верхнего переднего сегмента, 2 — артерия нижнего переднего сегмента, 3 — дуговые артерии, 4 — междольковые артерии, 5 — мочеточниковая ветвь почечной артерии, 6 — артерия нижнего сегмента, 7 — почечная артерия, 8 — нижняя надпочечная артерия, 9 — артерия верхнего сегмента.

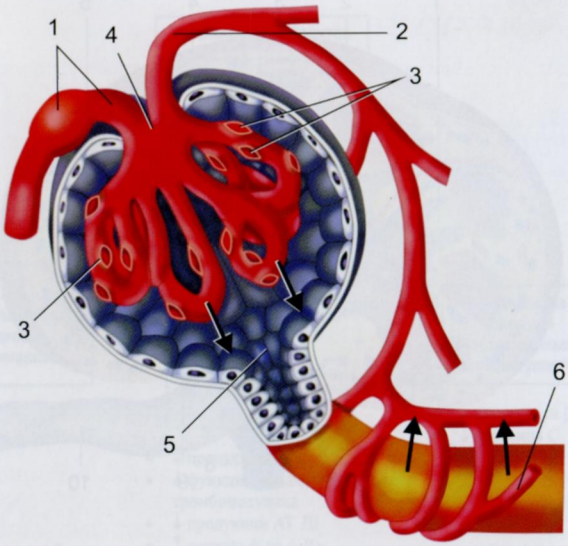
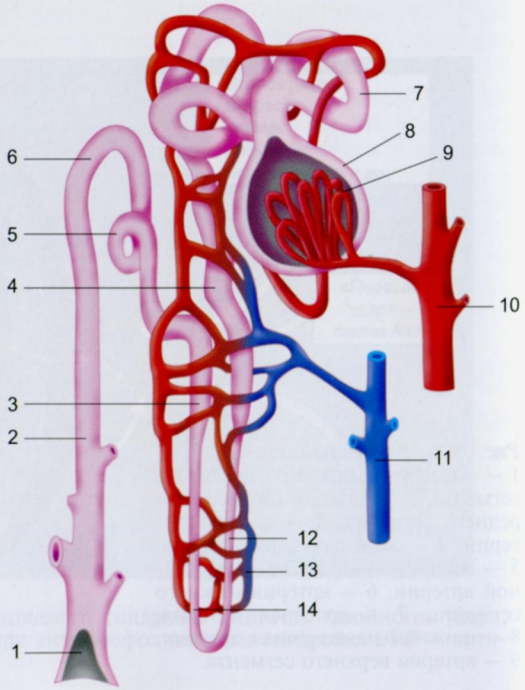


Рис. 3-5. Структура почечного клубочка. 1 — приносящая артериола, 2 — выносящая артериола, 3 — петли капилляров, 4 — рукоятка клубочка, 5 — мочевой полюс клубочка, 6 — проксимальный каналец.

Рис. 3-7. Расположение мочевых канальцев и сосудов в почке. 1 — к почечной лоханке, 2 — собирательная трубка, 3 — дистальный прямой каналец, 4 — прямая часть проксимального канальца, 5 — дистальный извитой каналец, 6 — соединительный каналец, 7 — извитая часть проксимального канальца, 8 — почечное тельце, 9 — сосудистый клубочек, 10 — малая ветвь почечной артерии, 11 — ветвь почечной вены, 12 — нисходящий тонкий сегмент, 13 — капилляры, окружающие мочевые почечные канальцы, 14 — восходящий тонкий сегмент.



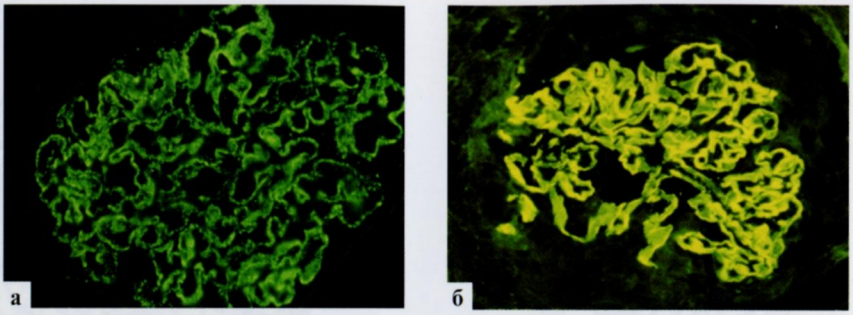
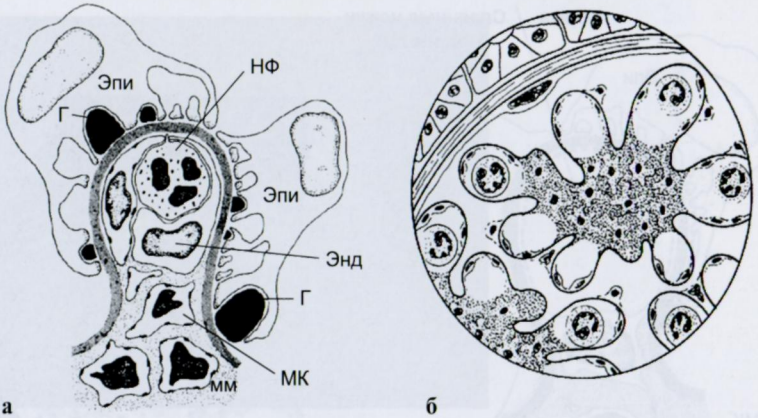


Рис. 11-3. Люминесцентная микроскопия почечных клубочков. Виды свечения отложившихся иммуноглобулинов: а — гранулярное, б — линейное.



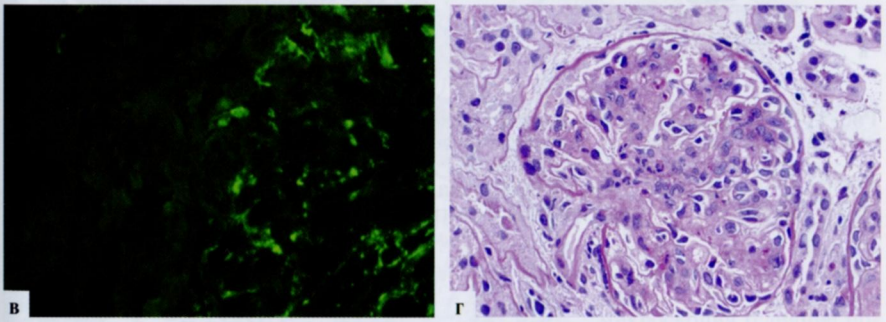


Рис. 11-8. Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит.
а — электронная микроскопия: НФ — нейтрофил, Г — субэпителиальные депозиты («горбы»), МК — мезангиальные клетки, Эпи — эпителий, ММ — мезангиальный матрикс, Энд — эндотелий (схема; F.P. Marsh, 1985); б — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); в — люминесцентная микроскопия («звёздное небо»); г — световая микроскопия (микрофотография).

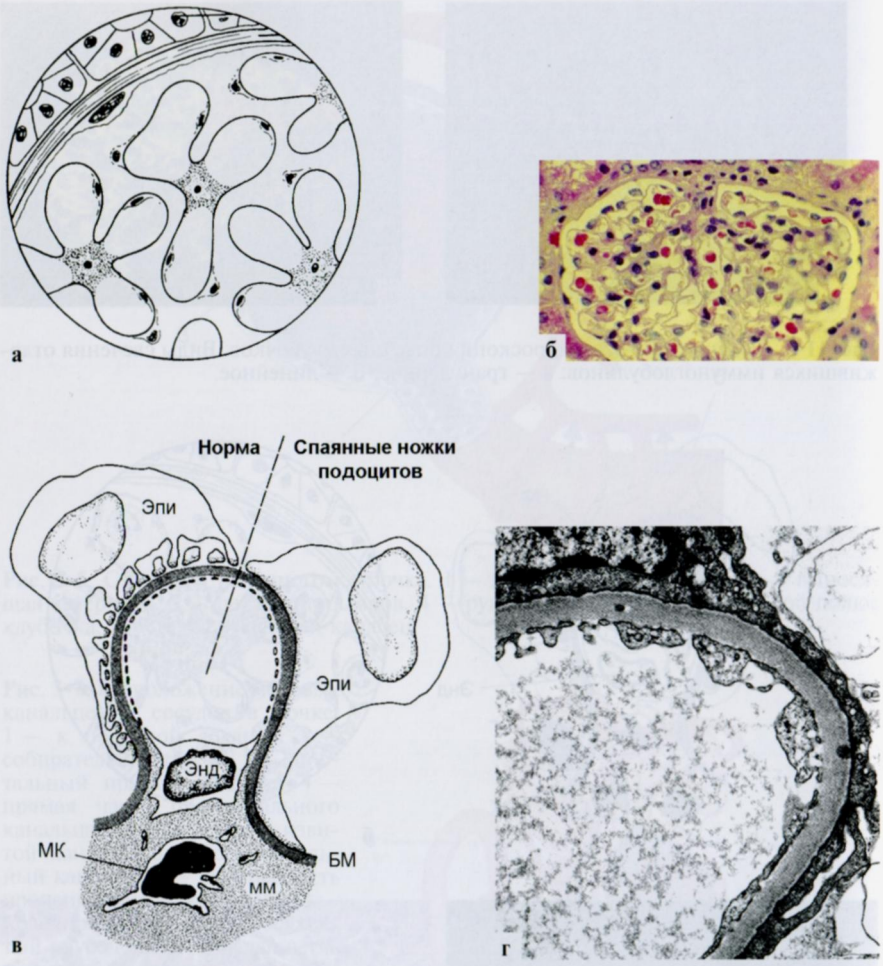
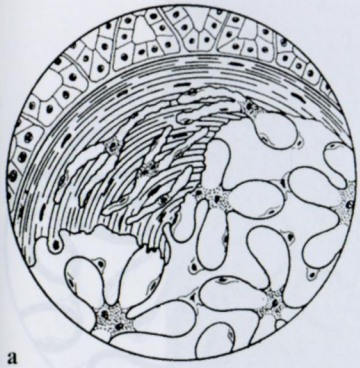
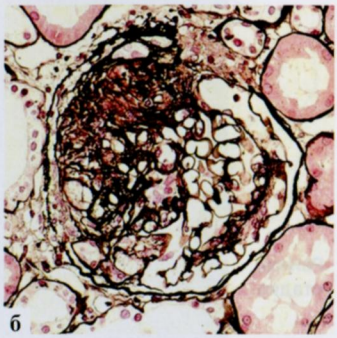


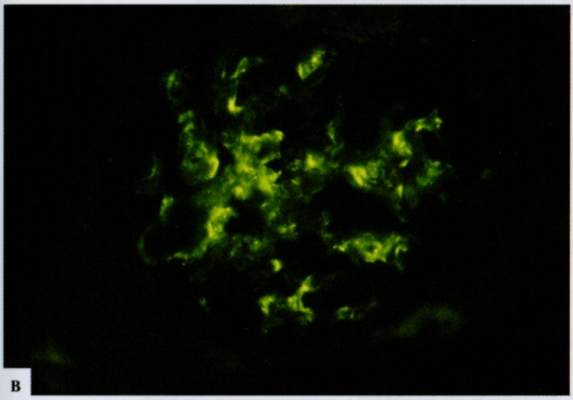
Рис. 11-9. Минимальные изменения клубочков.
а — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); б — микрофотография; в — электронная микроскопия (схема, F.P. Marsh, 1985): БМ — базальная мембрана, МК — мезангиальные клетки, Эпи — эпителий, ММ — мезангиальный матрикс, Энд — эндотелий; г — электронная фотография.



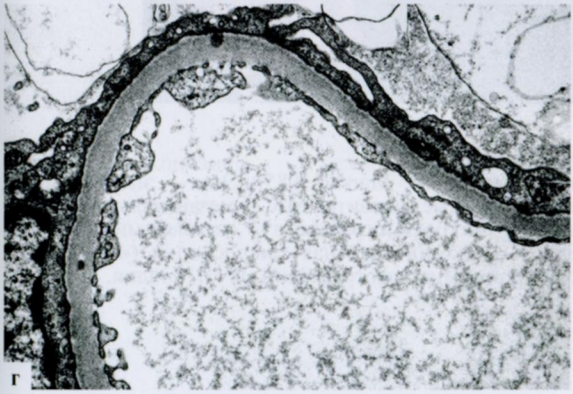
а



б



в



г

Рис. 11-10. Фокально-сегментарный гломерулосклероз.
а — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); б — микрофотография; в — люминесцентная микроскопия (отложение IgM); г — электронная микроскопия (слияние ножек подоцитов).

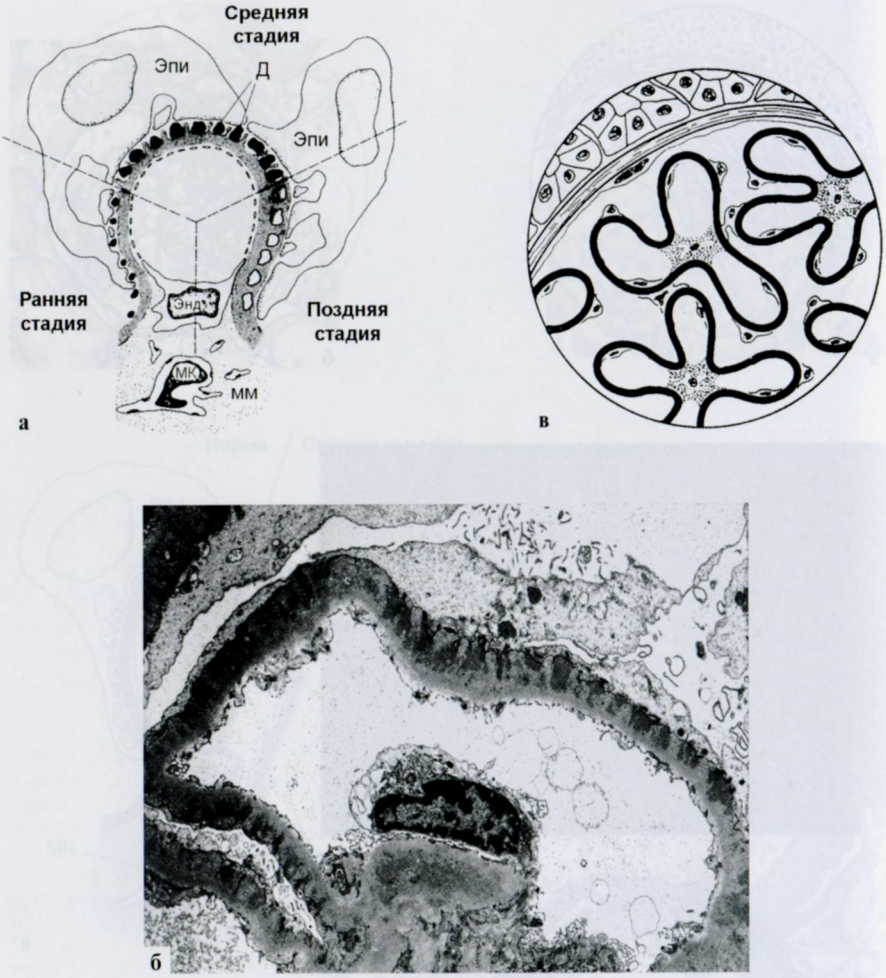
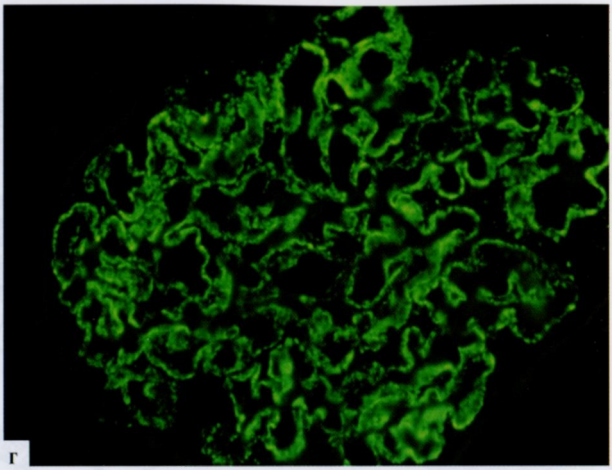
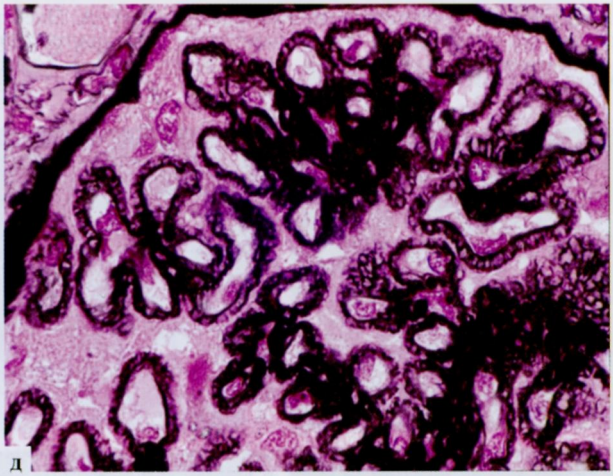


Рис. 11-11. Мембранозный нефрит.
а — электронная микроскопия (схема; F.P. Marsh, 1985): Эпи — эпителиальные, Энд — эндотелий, Д — электронно-плотные депозиты, МК — мезангиальная клетка, ММ — мезангиальный матрикс; б — микрофотография; в — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); г — люминесцентная микроскопия («жемчужное ожерелье»); д — световая микроскопия (микрофотография). II–III стадия.



г



д

Рис. 11-11. Окончание.

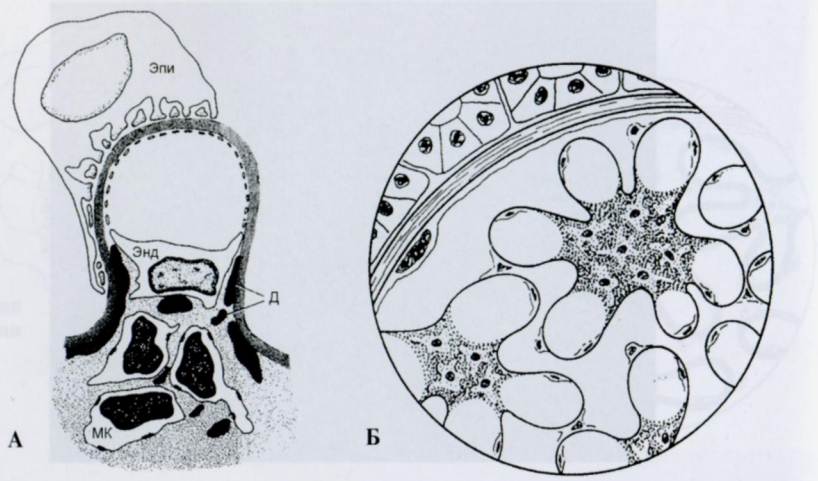


Рис. 11-12. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. А. Электронная микроскопия (схема). Эпи — эпителий; Энд — эндотелий; Д — электронно плотные депозиты; МК — мезангиальная клетка [H.E. de Wardener, 1985]. Б. Световая микроскопия [F.P. Marsh, 1985].

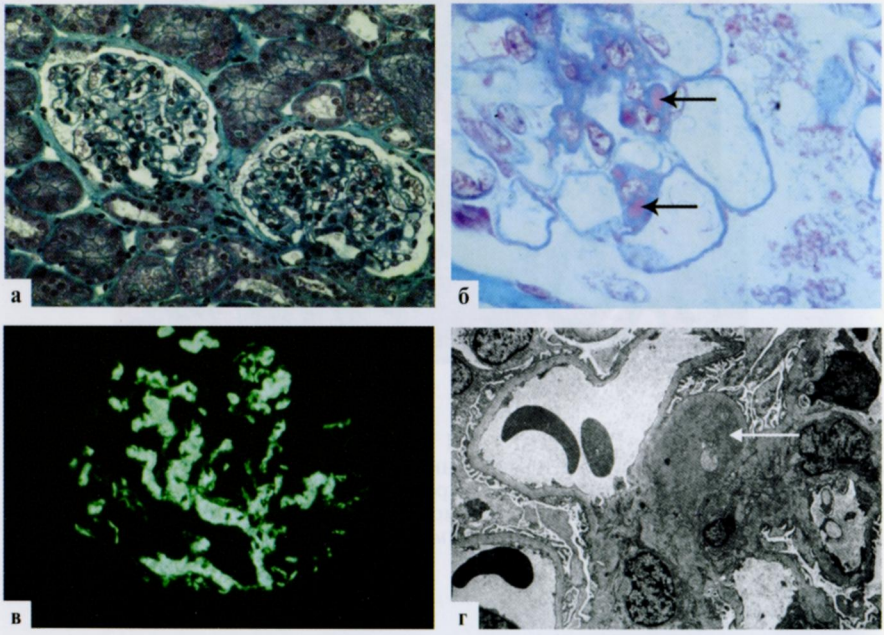
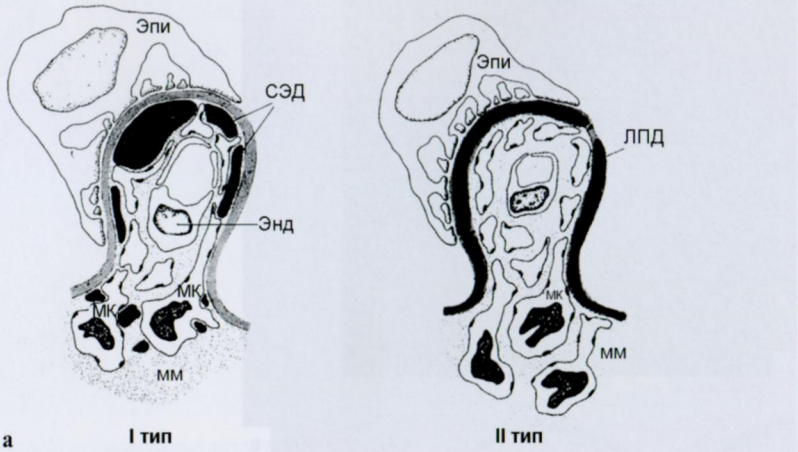
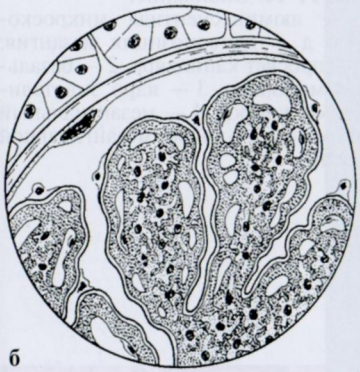


Рис. 11-13. IgA-нефропатия.
а — световая микроскопия; б — световая микроскопия (большое увеличение, стрелками указаны депозиты иммунных комплексов); в — люминесцентная микроскопия; г — электронная микроскопия (стрелка указывает на электронно-плотный депозит).





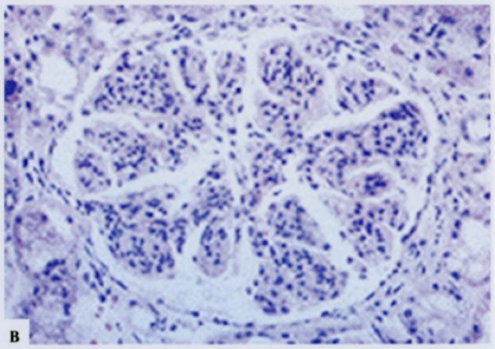
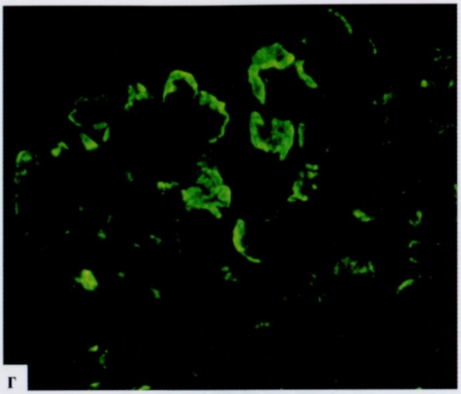
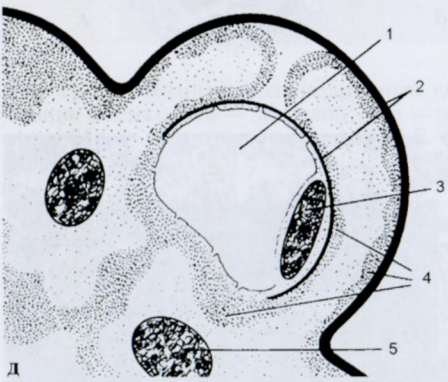


Рис. 11-14. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит.
а — электронная микроскопия (схема; F.P. Marsh, 1985). I и II тип: Эпи — эпителий, СЭД — субэндотелиальные депозиты, Энд — эндотелий, МК — мезангиальная клетка, ММ — мезангиальный матрикс, ЛПД — лентовидный плотный депозит; б — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); в — световая микроскопия (микрофотография);

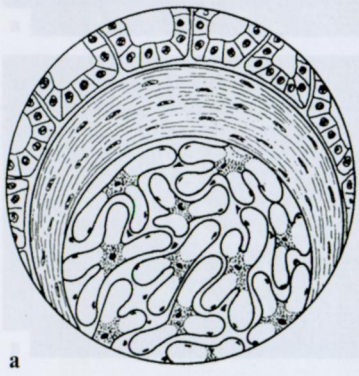


г

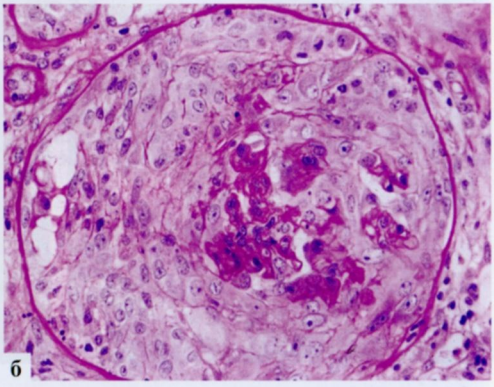


д

Рис. 11-14. Окончание.
г — люминесцентная микроскопия; д — интерпозиция мезангия: 1 — просвет капилляра, 2 — базальная мембрана, 3 — ядро эндотелиальной клетки, 4 — мезангиальный матрикс, 5 — ядро мезангиальной клетки.



а



б

Рис. 11-15. Экстракапиллярный гломерулонефрит.
а — световая микроскопия (схема; H.E. de Wardener, 1985); б — световая микроскопия (микрофотография).

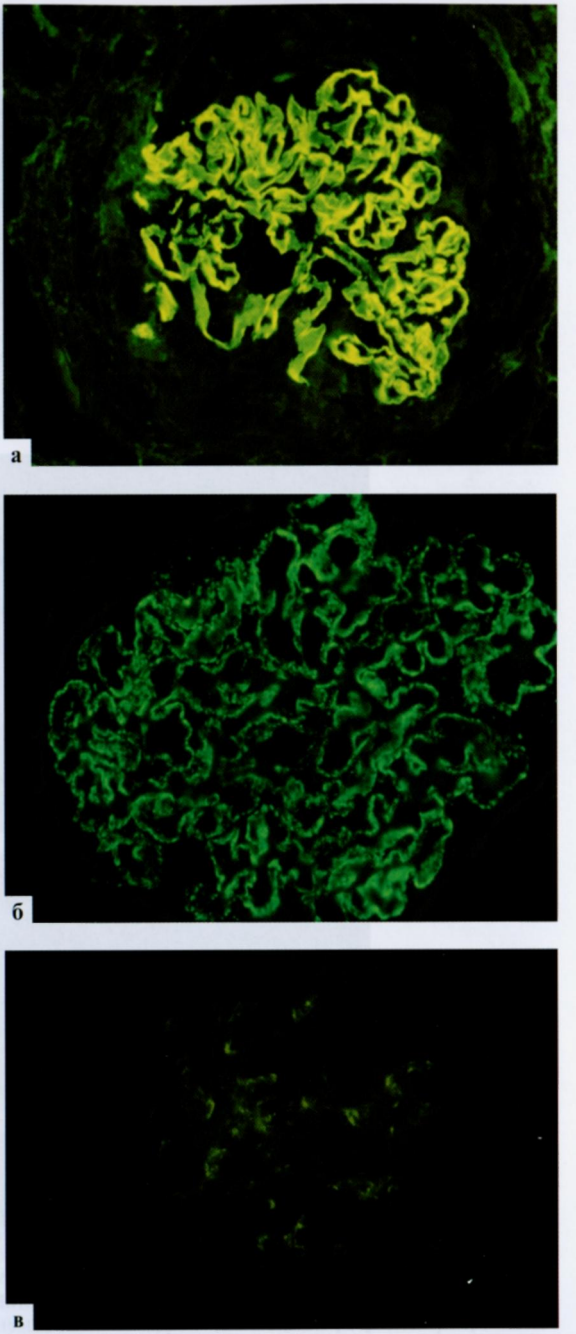


Рис. 11-16. Экстракапиллярный гломерулонефрит. Варианты свечения иммуноглобулинов при иммунофлюоресцентном исследовании почечного биоптата. а — линейное свечение; б — гранулярное свечение; в — отсутствие свечения.

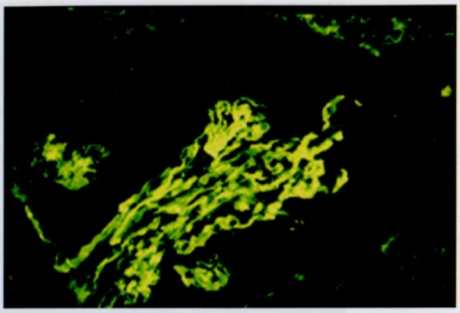


Рис. 11-17. Выявление антител к базальной мембране клубочка в сыворотке крови. Иммунолюминесцентная микроскопия — непрямой метод (криостатный срез здоровой почки).

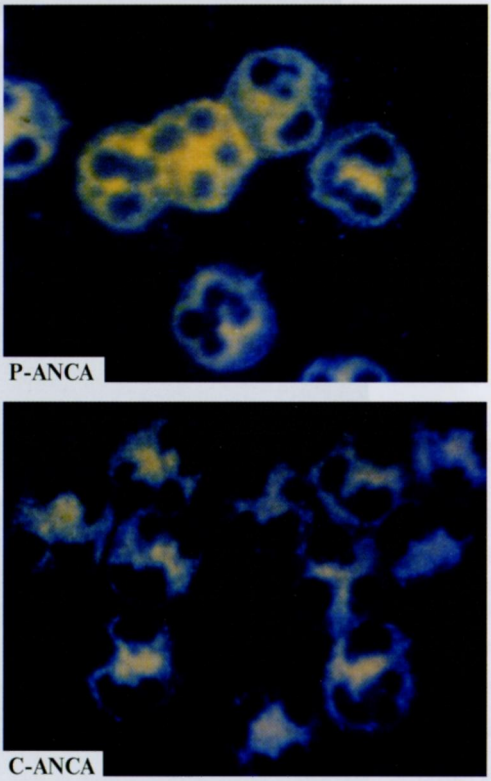


Рис. 11-18. Выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител в сыворотке крови. Иммунолюминесцентная микроскопия — непрямой метод (фиксированные спиртом нейтрофилы).

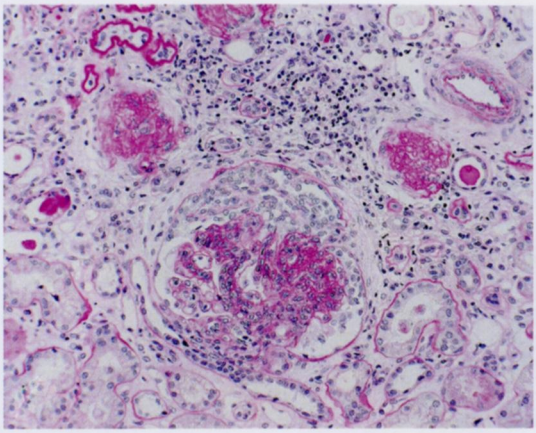


Рис. 12-2. Диффузный волчаночный нефрит (IV класс). В центре клубочек с массивным клеточным полулунием и тотальным поражением капилляров (глобальный экстракапиллярный гломерулонефрит).

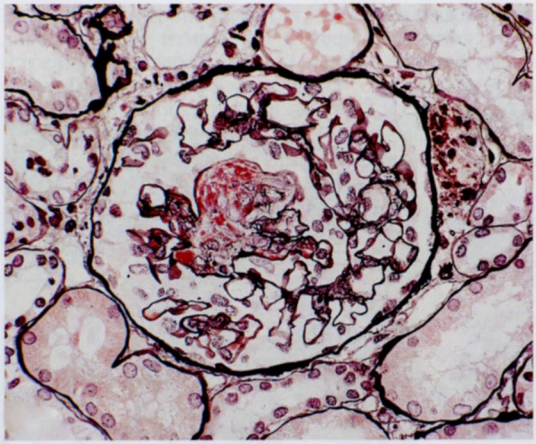


Рис. 12-3. Диффузный волчаночный нефрит (IV класс). Сегментарное поражение клубочка.

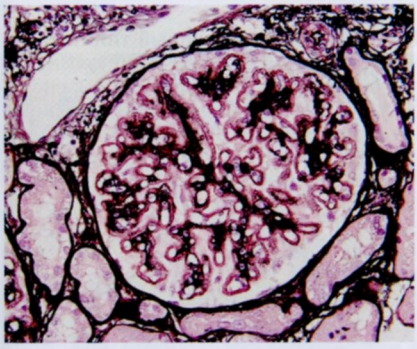


Рис. 12-4. Мембранозный волчаночный нефрит (V класс). Базальная мембрана клубочка резко утолщена, в некоторых местах имеет вид «проволочных петель».

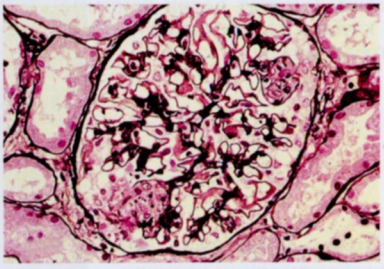


Рис. 12-5. Очаговый волчаночный нефрит (III класс). Сегментарные изменения в клубочке.

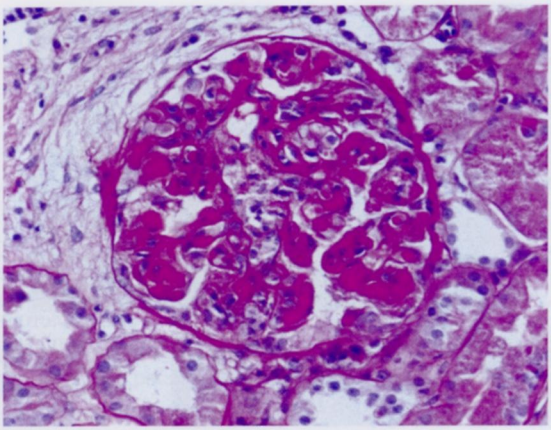


Рис. 12-8. Смешанная криоглобулинемия.

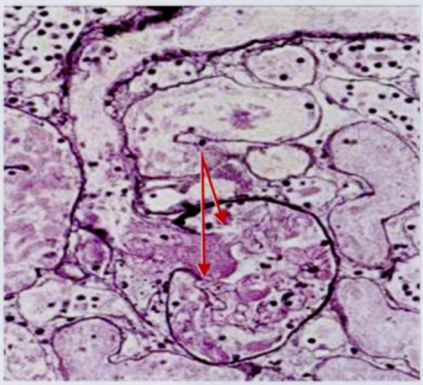


Рис. 12-13. Гломерулярный тип поражения при тромботической микроангиопатии. Биоптат почки пациента с ГУС. В клубочке несколько тромбов (указаны стрелками).

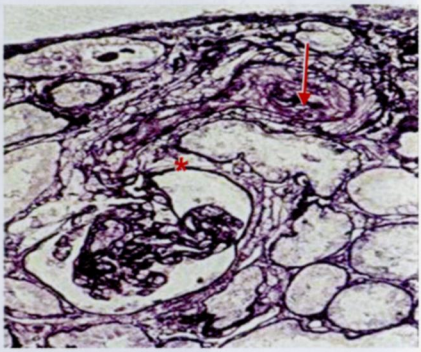


Рис. 12-14. Артериолярный тип поражения при тромботической микроангиопатии. Просвет артерии малого калибра обтурирован тромбом (указан стрелкой). В клубочке — изменения ишемического характера (звёздочка): ретракция капиллярных петель, утолщение, сморщивание стенки капилляров.

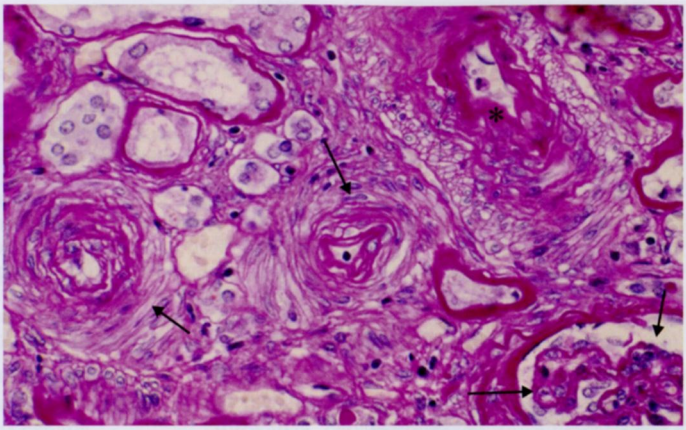


Рис. 12-15. Хроническая тромботическая микроангиопатия. Выраженные пролиферативные изменения в медии артериол, имеющие вид «луковичной шелухи» (стрелки) и склероз интимы мелких артерий (звёздочки), ведущие к значительному сужению просвета сосудов. Внизу справа — ишемизированный клубочек с коллабированными капиллярными петлями и сморщенными базальными мембранами.

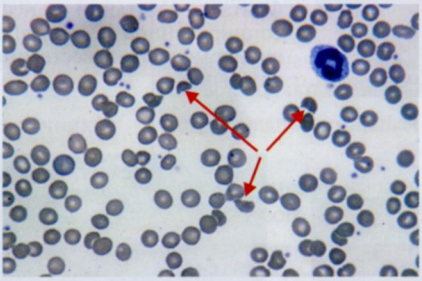


Рис. 12-16. Шизоциты в мазке периферической крови у пациента с ГУС (указаны стрелками).

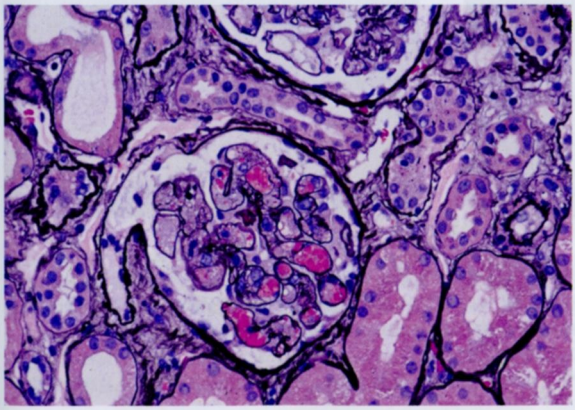


Рис. 12-20. Острая тромботическая микроангиопатия у пациента с первичным антифосфолипидным синдромом. Множественные тромбы в клубочке.

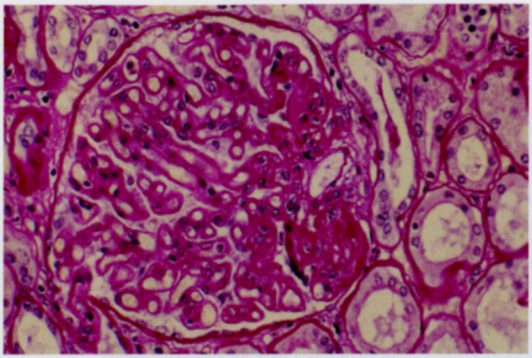


Рис. 12-21. Хроническая тромботическая микроангиопатия при нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом. В клубочке: утолщение и удвоение базальной мембраны, сегментарный склероз капиллярных петель. Изменения в клубочке имитируют мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

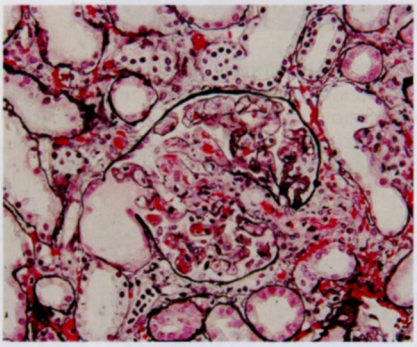


Рис. 12-22. Биоптат почки пациента с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом. IV класс волчаночного нефрита в сочетании с нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (множественные тромбы в клубочке).



Рис. 12-23. Косвенные признаки ишемии паренхимы почек при УЗДГ в виде обеднения сосудистого рисунка коркового слоя паренхимы почек (отсутствует кровоток по дуговым артериям) в режиме цветового допплеровского картирования.

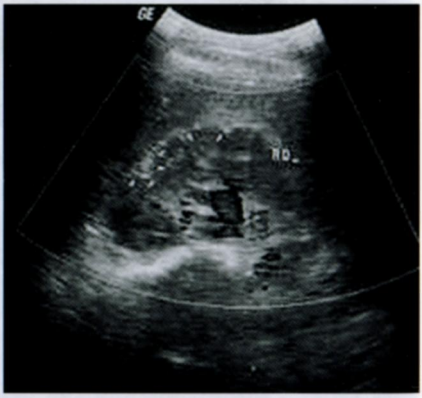


Рис. 12-24. Множественные инфаркты почки у пациента с нефропатией, ассоциированной с первичным антифосфолипидным синдромом.

Предметный указатель

А

Алкалоз метаболический 94
  лечение 97
Алкоголь 628
Амилоидоз 346
  АА 347
    лечение 360
  диагностика 352
  AL 348
    лечение 361
  ATTR 349
  диализный 569
  классификация 351
  лечение 360
  патогенез 350
  прогноз 363
  эпидемиология 346
  этиология 346
Аминоацидурия 367
Анемия
  при хронической почечной недостаточности 556
  у диализных больных 572
Аномалии
  верхних мочевых путей 498
  почек 498
Аппарат почки эндокринный 48
Артерии почечные 41
Атеросклероз 21
Ацидоз метаболический 88
  гиперхлоремический 88
  лечение 93
  почечный канальцевый 371
  с высоким анионным дефицитом 91

Б

Бактериурия
  бессимптомная 32
Беременность 28
  нефропатия 482
  нормальная 480
Биопсия почки 135
  методика 138
  осложнения 138
  подготовка 137
  показания 135
  противопоказания 137
Болезни
  почек кистозные 459
Болезнь
  аутосомно-доминантная поликистозная почек взрослых 460
  аутосомно-рецессивная поликистозная почек 467
  классификация 417
  мочекаменная 416
    лечение 417, 418
    этиология и патогенез 416
  периодическая 347
  почек ишемическая 442
    диагностика 450
    классификация 442
    клиническая картина 448
    лечение 453
    морфология 447
    патогенез 445
    прогноз 454
    эпидемиология 442
    этиология 443
  почек кистозная приобретённая 581
  почек хроническая 599
    ведение 610
    диагностика 609
    прогноз 610
    факторы риска 602
    эпидемиология 601

В

Васкулит системный 264
Врач общей практики
  задачи 27
  роль 25
  функции 33

Г

Гематурия 140, 208, 492
диагностика 143
классификация 142
патогенез 140
этиология 140
Гемодиализ 564
классификация 565
Гепатит вирусный
на заместительной почечной терапии 578
Гиперкалиемия 81
лечение 83
патогенез 81
этиология 81
Гипернатриемия 75
Гипертензия
артериальная 21, 34, 208
злокачественная 190, 191
классификация 161
контроль 633
при паренхиматозных заболеваниях почек 156, 162, 164
при хронической почечной недостаточности 552
эссенциальная 29
Гиперурикемия 15, 29, 394, 422, 617
Гипокалиемия 77
лечение 80
при канальцевых дисфункциях 377
Гипонатриемия 73
Гломерулонефрит 194
анти-БМК
лечение 247
антительный 200
быстропрогрессирующий 219
гистопатология 194
иммунокомплексный 200
лечение 247
классификация 198
лечение 221
малоиммунный быстропрогрессирующий
лечение 248
мезангиокапиллярный 199, 215
лечение 243
мезангиопролиферативный 218
лечение 242
мембранозный 214
острый диффузный пролиферативный 204
острый постстрептококковый
лечение 233
патогенез 199
пролиферативный 198
с минимальными изменениями клубочков
лечение 235
экстракапиллярный 219
лечение 245
этиология 199
Гломерулосклероз
фокально-сегментарный 212
лечение 237
Глюкозурия 366
Глюкокортикоиды
лечение нефрита 223
Гранулематоз Вегенера 276

Д

Диабет
почечный несахарный 375
сахарный 30, 426
Диализ перитонеальный 564
классификация 565
Диета малобелковая 550
Дисфункции канальцевые 365

И

Исследование мочи 98
Исследования клинические
классификация 648

К

Канальцы почечные 46
Клубочек почечный
строение 43
Криоглобулинемия смешанная 297
Курение 621

М

Медицина доказательная 644

Методы диагностики лучевые 104
выбор 115
осложнения 113
радиационная безопасность 129
Микроальбуминурия 13
Минимальные изменения клубочков 211

Н

Натрий
регуляция баланса 70
канальцевая реабсорбция 72
перераспределение почечного кровотока 73
Недостаточность почечная
острая 524
диагностика 533
лечение 537
прогноз 540
профилактика 539
этиология и патогенез 524
хроническая 38, 541
ацидоз 92
диагностика 544
диализ 567
лечение 550
при диабетической нефропатии 436
этиология и патогенез 541
Нефрит
волчаночный 249
активный 255
быстропрогрессирующий 255
диагностика диффренциальная 257
классификация 252
лечение 259
патоморфология 253
прогноз 264
этиология 249
паранеопластический 31
тубулоинтерстициальный 381
диагностика 385
лечение 391
хронический 382, 383, 384, 385, 386, 389
Нефрон
строение 43
Нефропатии тубулоинтерстициальные 379
неустановленного происхождения 396
диагностика 397
лечение и прогноз 398
медуллярная губчатая почка 397
эндемическая балканская 396
при обменных заболеваниях 393
этиология и патогенез 379
Нефропатия
алкогольная
диагностика 455
классификация 455
лечение 457
прогноз 457
этиология и патогенез 455
беременных 482
диагностика 486
лечение 488
прогноз 491
профилактика 490
этиология и патогенез 483
ВИЧ-ассоциированная 17
диабетическая 426
диагностика 428
классификация 427
лечение 432
скрининг 430
лекарственная 626
мембранозная
лечение 240
патоморфология 484
подагрическая 420
диагностика 421
лечение 423
прогноз 424
этиология и патогенез 420
хроническая трансплантационная 593
циклоспориновая 587
этиология и патогенез 427

О

Ожирение 14, 30, 613
Оксалатурия 30
Опухоли почки 501

паренхимы 501
чашечно-лоханочной системы 511
Остеодистрофии уремические 569
Отёки 208
Относительный риск 650
Отношение шансов 650

П

Пиелонефрит 399
диагностика 402
классификация 402
клиническая картина 402
лечение 407
острый 402
у беременных 404, 413
патоморфология 401
хронический 403
эпидемиология 399
этиология и патогенез 399
Полиангиит
микроскопический 287
Полиартериит узелковый 264
диагностика 269
лечение 274
патоморфология 269
прогноз 275
Препараты
антигипертензивные 165
Препараты рентгеноконтрастные
побочные эффекты 130
профилактика осложнений 132
Пробы
на концентрирование мочи 65
на разведение мочи 67
Протеинурия 35, 100, 147, 208
диагностика 150
классификация 150
лечение 152
патогенез 147
прогноз 154
прогностическое значение 19
этиология 147
Пурпура Шёнлейна–Геноха
диагностика 292
лечение 295
прогноз 296

Р

Реабсорбция 51

С

Секреция 51
Синдром
HELLP 487
антифосфолипидный 20, 334
диагностика 335
классификация 334
лечение 343
патоморфология 339
прогноз 344
этиология и патогенез 335
Гудпасчера 301
метаболический 13
нефротический 255
Фанкони 374
Система
противоточная 51
Системная красная волчанка 249
этиология 249
Скорость клубочковой фильтрации
измерение 58
нагрузочной пробы 60
СПИД 17
Стратегия нефропротективная 629

Т

Туберкулёз
на заместительной почечной терапии 578
Трансплантат почечный
заболевания 585
Трансплантация почки 582
подготовка 584
прогноз 597
противопоказания 583
результаты 585
сочетанная с поджелудочной железой 439
Трансформирующий фактор роста
бета 204
Туберкулёз почки 515
диагностика 518

диспансеризация 522
классификация 517
лечение 522
эпидемиология 515
этиология и патогенез 516

У

Ультрафильтрация 50

Ф

Фосфатурия 30
Фосфаты
нарушения реабсорбции 370
Функции почки 56
гомеостатическая 56
депурационная 56

Ц

Цитостатики 226

Э

Эклампсия 487
Эндокардит инфекционный 470
диагностика 472
классификация 472
лечение 477
патоморфология 474
подострый 577
прогноз 479
этиология и патогенез 470

Подписано в печать 23.05.07. Формат 60x90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объём 43 п.л. + 1 п.л. цв. вкл.
Тираж 5000 экз. 1-й завод 2000 экз. Заказ № 1271

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»,
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-9704-0482-9

