



УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

А.А. Усанова, Н.Н. Гуранова

НЕФРОЛОГИЯ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ ЦЕНТРОВ ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ



УЧЕБНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

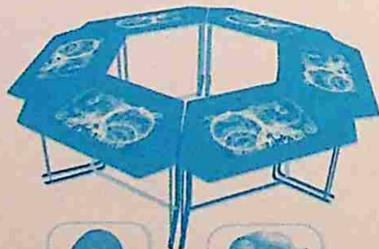
Анатомические и биологические модели

Тренажеры, манекены и симуляционные модели
для отработки практических умений (врачебных
и сестринских);



- сердечно-легочная реанимация
- первая помощь при травмах и кровотечениях
- физикальное обследование
- хирургические манипуляции
- инвазивные процедуры
- родовспоможение
- уход за больными
- ультразвуковая диагностика
- стоматология

УЧЕБНЫЙ КОМПЛЕКС Sanator ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ 3D



Расходные материалы
и медицинские инструменты
для симуляционного
оборудования

Полный спектр виртуальных
симуляторов

УЧЕБНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- наглядные пособия
(плакаты и атласы)
- мультимедийные
материалы
- виртуальные пациенты

МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

3D-моделирование визуальных проявлений
по 136 болезням и синдромам 19 органов
в режиме реального времени
www.patan3d.su

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 612),
e-mail: info@geotar-med.ru
www.geotar-med.ru

616.61

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

А.А. Усанова, Н.Н. Гуранова

НЕФРОЛОГИЯ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано УМО РАЕ по классическому университетскому
и техническому образованию в качестве учебного пособия для студентов
высших учебных заведений и ординаторов, обучающихся по специальностям
31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 31.08.49 «Терапия»

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI
№ 49389



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ILMIY-TIBBIY
ADABIYOTLAR

УДК 616.61-02-07-08(075.8)

ББК 54.14-1-4-5я73-1

01-УПС-2323

У74

Авторы — сотрудники кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»:

А.А. Усанова — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующая кафедрой;

Н.Н. Гуранова — кандидат медицинских наук, доцент.

Рецензент:

П.П. Огурцов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

У74 **Нефрология** : учебное пособие / А. А. Усанова, Н. Н. Гуранова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 432 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-4958-5

В учебном пособии изложены этиология, патогенетические механизмы, клинические проявления, диагностические алгоритмы, а также современные принципы терапии заболеваний почек. За основу взяты клинические рекомендации по нефрологии, разработанные ведущими специалистами Ассоциации нефрологов. В книге даны ситуационные задачи и тестовые задания с эталонами ответов.

Учебное пособие предназначено обучающимся в системе высшего медицинского образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» — ординаторам, студентам старших курсов медицинских вузов, а также терапевтам и врачам общей практики (семейным врачам).

УДК 616.61-02-07-08(075.8)

ББК 54.14-1-4-5я73-1

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

ISBN 978-5-9704-4958-5

© Усанова А.А., Гуранова Н.Н., 2019
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Предисловие	7
Тема 1. Анатомия и морфология почки	8
Тема 2. Основные синдромы в нефрологии	20
Тема 3. Инфекция мочевыводящих путей	46
Тема 4. Метаболические нефропатии	61
Тема 5. Амилоидоз	76
Тема 6. Гломерулярные болезни	94
Тема 7. Реноваскулярная гипертензия и ишемическая болезнь почек	244
Тема 8. Острое повреждение почек	256
Тема 9. Хроническая болезнь почек	287
Приложения	358
Список литературы	415
Предметный указатель	416

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦	— торговые названия лекарственных средств
Р	— лекарственные средства, не зарегистрированные в Российской Федерации
АВ-блокада	— атриовентрикулярная блокада
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АНФ	— антинуклеарный фактор
АПД	— автоматический перитонеальный диализ
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БМИ	— болезнь минимальных изменений
БМК	— базальная мембрана клубочков
БПГН	— быстро прогрессирующий гломерулонефрит
БПНС	— быстро прогрессирующий нефротический синдром
БРА	— блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа периферических
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМП	— верхние мочевые пути
ГБМ	— гломерулярная базальная мембрана
ГН	— гломерулонефрит
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	— заместительная почечная терапия
ИБП	— ишемическая болезнь почек
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИК	— иммунные комплексы
ИЛ	— интерлейкин
ИМП	— инфекция мочевыводящих путей
ИМТ	— индекс массы тела
ИП	— ингибиторы протеаз
КГ	— криоглобулинемия
КОС	— кислотно-основное состояние
КТ	— компьютерная томография
ЛПА	— липопротеин А
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности

ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МБПГН	— мембранопролиферативный гломерулонефрит
МБТ	— микобактерия туберкулеза
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МН	— мембранозная нефропатия
МНО	— международное нормализованное отношение
МО	— минутный объем
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МФК	— микофеноловая кислота
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НС	— нефротический синдром
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОВД 7	— основной вариант диеты №7
ОГН	— острый гломерулонефрит
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	— острое повреждение почек
ОПС	— общее периферическое сопротивление
ОПСГН	— острый постстрептококковый гломерулонефрит
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАПД	— постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПД	— потенциал действия
ПН	— протеинурия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РВГ	— реноваскулярная артериальная гипертензия
РКП	— рентгеноконтрастные препараты
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	— систолическое артериальное давление
СД	— сахарный диабет
СКВ	— системная красная волчанка
СКр	— концентрация креатинина крови
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРБ	— С-реактивный белок
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
ТП	— трансплантация почки
ТПН	— терминальная почечная недостаточность
УЗИ	— ультразвуковое исследование

ФК	— функциональный класс
ФР	— факторы риска
ФСГС	— фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХГН	— хронический гломерулонефрит
ХЗП	— хронические заболевания почек
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография
ЭММ	— экскреция мочевины с мочой
ЭОС	— электрическая ось сердца
Эхо-КГ	— эхокардиография
ЮГА	— юктагломерулярный аппарат
Нб	— гемоглобин
Ig	— иммуноглобулин
pH	— водородный показатель
KDIGO	— рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек (<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>)
MGUS	— моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии (<i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Нефрология — один из важнейших разделов внутренних болезней. Почки относятся к наиболее сложным по структуре и важным в функциональном отношении органам человека. Их роль и значение в сохранении нормальной жизнедеятельности организма неизменны. Нефрология достигла значительных успехов как в изучении теоретических основ, так и в практике. Успехи общей биологии, биохимии и других фундаментальных наук наряду с современными достижениями в развитии инструментальных, иммунологических, гистохимических методов исследования позволили выявить неизвестные ранее этиологические факторы и механизмы развития ряда нозологических форм болезней почек и важнейших синдромов, сопутствующих им.

Заболевания почек занимают в терапии важное место по ряду причин: высокая социальная значимость данных заболеваний, преимущественно молодой возраст нефрологических больных, часто серьезный прогноз течения болезни заставляют врача решать многие проблемы у постели пациента.

Умение своевременно диагностировать заболевание на раннем этапе увеличивает вероятность выздоровления либо достижения стойкой ремиссии с обеспечением достойного качества жизни больного.

Данное учебное пособие позволит студентам лучше понять особенности течения, диагностики и лечения больных с заболеваниями почек.

В представленном издании подробно освещены такие нозологические формы, как инфекция мочевыделительной системы, поражение почек при подагре, сахарном диабете, нефриты, являющиеся одной из основных терапевтических патологий, а также хроническая болезнь почек, представляющая собой часто неизбежный исход заболеваний почек, изложены современные взгляды на проблемы острого повреждения и ишемической болезни почек. Последовательно, четко и доступно рассмотрены причины, патогенетические механизмы, клинические проявления, диагностические алгоритмы, а также современные принципы терапии указанных патологий. Предваряет описание собственно заболеваний почек описание основных синдромов, характеризующих вовлечение почек в патологический процесс, что делает изложение материала методически верным. Приведены перспективные и достоверные диагностические методики, терапия ориентирована на клинико-морфологические варианты поражений почек. Это позволит студентам приобрести навыки клинико-диагностического и дифференциального подходов в ведении нефрологических больных.

Тема 1

АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ ПОЧКИ

Почки — парный орган бобовидной формы (рис. 1.1). Различают верхний и нижний полюсы, медиальный и латеральный края, переднюю и заднюю поверхности почки. На середине медиального края расположены **почечные ворота**, в которые входят почечная артерия, нервы и из которых выходят почечная вена и лимфатический проток. Здесь же находится и **почечная лоханка**.

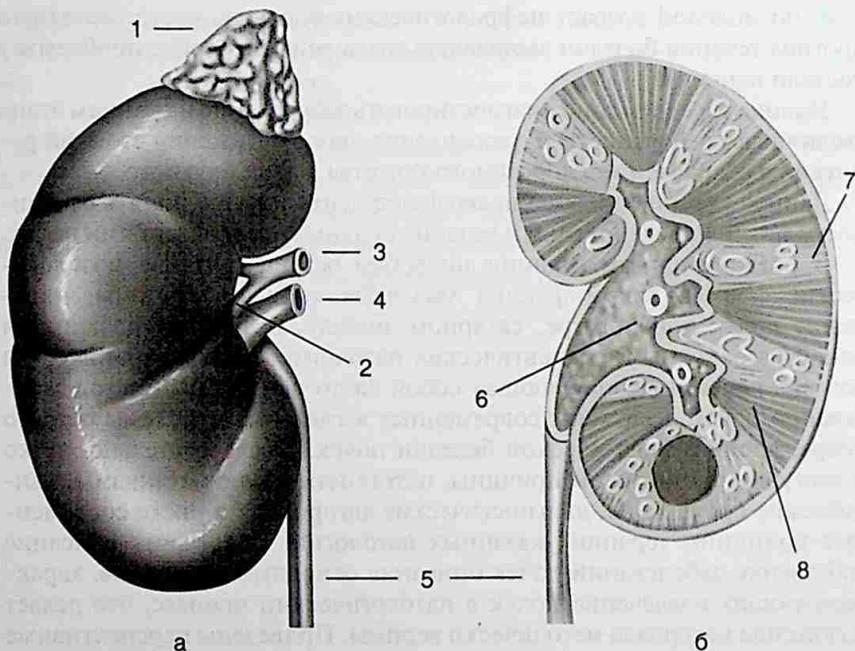


Рис. 1.1. Общий вид и строение почки: а — общий вид левой почки человека; 1 — надпочечник; 2 — ворота почки; 3 — почечная артерия; 4 — почечная вена; 5 — мочеточник; б — разрез через почку; 6 — почечная лоханка; 7 — корковое вещество почки; 8 — мозговое вещество почки

Средние размеры почек в норме у взрослых:

- ▶ длина от верхнего до нижнего полюса — 12 см;
- ▶ ширина от медиального до латерального края — 6 см;
- ▶ толщина от передней до задней поверхности — около 3 см.

Каждая почка взрослого человека весит в среднем 150–160 г.

Почки расположены забрюшинно по обе стороны от позвоночника:

- ▶ верхний полюс левой почки — на уровне верхнего края XII грудного позвонка;
- ▶ нижний — на уровне верхнего края III поясничного позвонка.

Почки располагаются под острым углом к позвоночнику так, что их верхние полюсы находятся друг к другу ближе, чем нижние.

Сверху почка покрыта плотной соединительнотканной капсулой. Поверхность почки ровная, гладкая, коричневого цвета. На разрезе видны два слоя — **корковое** и **мозговое вещество почки**. В ткани коркового вещества можно обнаружить многочисленные точечные образования красного цвета — **почечные**, или **мальпигиевы, тельца**. Ширина коркового вещества — 7–8 мм, но во многих местах оно глубоко проникает в толщину мозгового вещества почки в виде радиально расположенных **почечных столбов**. Последние разделяют мозговое вещество на **почечные пирамиды**, которые основанием обращены кнаружи, а вершинами внутрь. Вершины пирамид одеты плотными соединительнотканными футлярами — **малыми почечными чашками**. При этом одна чашка охватывает вершины двух-трех пирамид, образуя так называемый сосочек, поэтому количество чашек меньше, чем пирамид. Малые чашки объединяются в одну большую чашку — **почечную лоханку**, переходящую в мочеточник, который впадает в мочевой пузырь.

Основная структурно-функциональная единица почки — **нефрон** (рис. 1.2). В обеих почках взрослого человека в норме насчитывают 2,5–4,0 млн нефронов. Каждый из них состоит из:

- ▶ почечного, или мальпигиева, тельца;
- ▶ канальца.

Почечное тельце является начальной частью нефрона и состоит из:

- ▶ клубочка;
- ▶ капсулы Шумлянско-Боумена, покрывающей клубочек.

Клубочек представляет собой сосудистое образование, которое содержит около 50 капиллярных петель, начинающихся от приносящей клубочковой артериолы и собирающихся в выносящую клубочковую артериолу. Каждую минуту через почки проходит 1200 мл крови, за сутки вся кровь проходит через почки 200 раз.

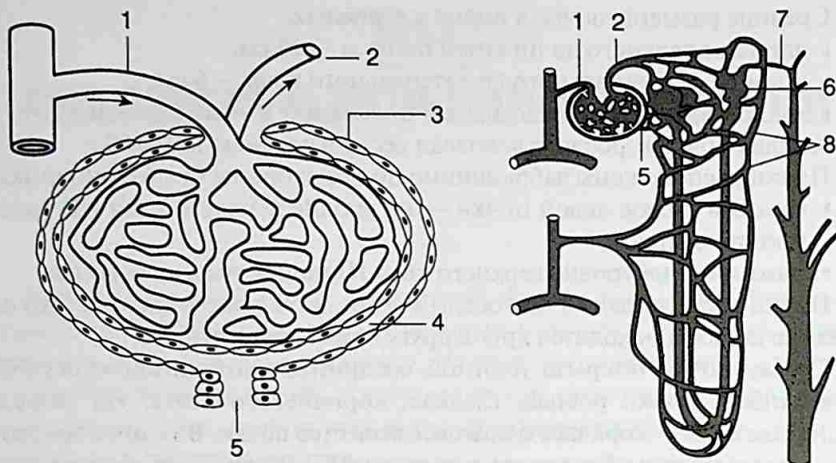


Рис. 12. Строение почечного клубочка и нефрона с кровеносными сосудами: 1 — приносящая артерия; 2 — выносящая артерия; 3 — клубочковая капиллярная сеть; 4 — капсула Шумлянско-Боумена; 5 — проксимальный каналец; 6 — дистальный каналец; 7 — собирательные трубочки; 8 — капиллярная сеть коркового и мозгового вещества почек

В результате фильтрации плазмы крови в почечных тельцах нефронов за сутки вырабатывается до 120–150 л первичной мочи. В канальцах нефрона после процесса реабсорбции из первичной мочи образуется около 1,5 л окончательной мочи.

Стенка капилляра представляет собой клубочковый фильтр, состоящий из:

- ▶ эпителия;
- ▶ эндотелия;
- ▶ базальной мембраны, расположенной между ними.

Эпителиальная клетка клубочка, или подоцит, состоит из крупного клеточного тела с ядром в его основе, митохондриями, пластинчатым комплексом, эндоплазматической сетью, фибриллярными структурами и другими включениями. Большие отростки подоцита отходят из перинуклеарной зоны. Они напоминают «подушки», охватывающие значительную поверхность капилляра. Малые отростки — педикулы — отходят от больших почти перпендикулярно и закрывают собой все свободное от больших отростков пространство капилляра (рис. 1.3). Педикулы тесно прилежат друг к другу, межпедикулярное пространство составляет 25–30 нм.

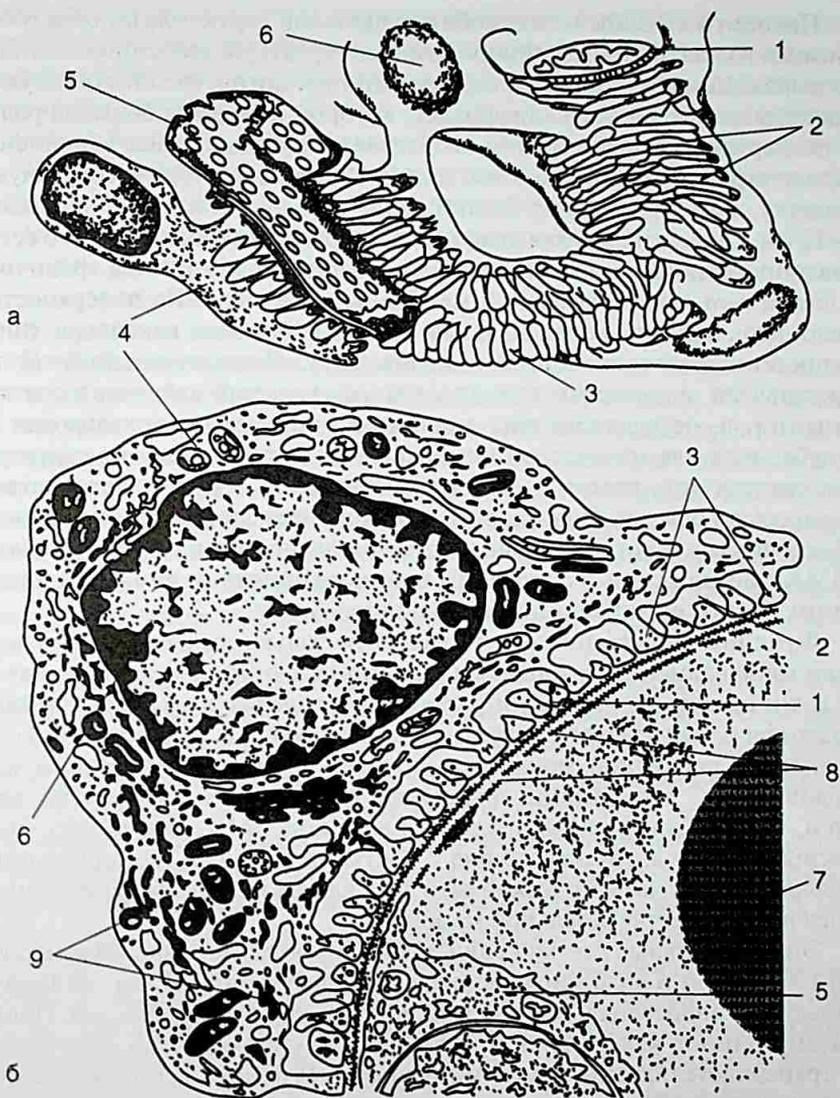


Рис. 1.3. Взаимоотношение подоцитов и эндотелиальных клеток в капсуле нефрона: а — схема; б — электронная микроскопия (схема); 1 — базальная мембрана; 2 — фильтрационные щели; 3 — ножки; 4 — цитоплазма подоцитов; 5 — фенестрированный эндотелий; 6 — ядра подоцитов; 7 — эритроцит; 8 — фенестры; 9 — микрофиламенты

Подоциты связаны между собой пучковыми структурами, образующимися из плазмолеммы. Фибриллярные структуры особенно отчетливо выражены между малыми отростками подоцитов, где они образуют так называемую щелевую диафрагму, которой отводится большая роль в гломерулярной фильтрации. Щелевая диафрагма, имея филаментарное строение (толщина 6 нм, длина 11 нм), образует своеобразную решетку, или систему пор фильтрации, диаметр которых у человека 5–12 нм. Снаружи щелевая диафрагма покрыта гликокаликсом, то есть сиалопротеиновым слоем цитолеммы подоцита, внутри она граничит с *lamina rara externa* базальной мембраны капилляра. На поверхности подоцитов найдены эпителиальный антиген почечных канальцев, гликопротеин щеточной каймы и подоксалин. Подоцитарный антиген представлен эндогенным гликопротеином, который включен в состав рецепторов, осуществляющих эндоцитоз в подоцитах, локализован в углублениях плазматической мембраны ножек подоцитов и в структурах синтеза этих клеток — эндоплазматической сети и пластинчатом комплексе Гольджи. Подоксалин — основной сиалопротеин клубочка, обеспечивающий отрицательный заряд базальной мембраны клубочков (БМК); локализован в основании ножек подоцитов и на поверхности самих клеток, обращенной к базальной мембране.

Функцию фильтрации осуществляет не только щелевая диафрагма, но и миофиламенты цитоплазмы подоцитов, с помощью которых происходит их сокращение. «Субмикроскопические насосы» перекачивают ультрафильтрат плазмы в полость капсулы клубочка. Ту же функцию — транспорт первичной мочи — выполняет и система микротрубочек подоцитов. С подоцитами связана не только функция фильтрации, но и, как уже говорилось, продукция вещества БМК. Кроме того, они экспрессируют антигены, общие с клетками крови. В цистернах гранулярной эндоплазматической сети этих клеток находят материал, аналогичный веществу базальной мембраны.

Эндотелиальные клетки капилляров клубочка имеют поры размером до 100–150 нм и снабжены специальной диафрагмой. Поры занимают около 30% эндотелиальной выстилки, покрытой гликокаликсом. Поры рассматривают как основной путь ультрафильтрации, но допускают и трансэндотелиальный путь, минуя поры. В пользу этого допущения говорит высокая пиноцитозная активность гломерулярного эндотелия. Помимо ультрафильтрации, эндотелий гломерулярных капилляров участвует в образовании вещества БМК.

Важную роль в регуляции кровотока играет поверхность эндотелиальных клеток. При повреждении этих клеток на их поверхности по-

являются многочисленные выросты (аркадная формация), создающие турбулентные завихрения кровотока и способствующие адгезии лейкоцитов к эндотелию. Кроме того, эндотелиальные клетки участвуют в регуляции кровотока, секретируя эндотелины, оказывающие сосудосуживающий эффект, и оксид азота (NO), вызывающий вазодилатацию.

Изменения подоцитов чаще всего бывают вторичными и обычно наблюдаются при протеинурии, нефротическом синдроме (НС):

- ▶ гиперплазия фибриллярных структур клетки;
- ▶ исчезновение педикул;
- ▶ вакуолизация цитоплазмы;
- ▶ нарушение щелевой диафрагмы.

В образовании щелевой диафрагмы участвуют не только подоциты и эндотелий, но и мезангиальные клетки. Толщина ее 250–400 нм. В электронном микроскопе щелевая диафрагма выглядит трехслойной: центральный плотный слой (*lamina densa*) окружен более тонкими слоями с наружной (*lamina rara externa*) и внутренней (*lamina rara interna*) стороны. Собственно БМ служит *lamina densa*; наружный и внутренний слои являются по существу гликокаликсом подоцитов и эндотелия. Филаменты *lamina densa* толщиной 1,2–2,5 нм входят в «подвижные» соединения с молекулами окружающих их веществ и образуют тиксотропный гель.

В состав БМ входит несколько специфических белков, которые объединяются в высокоорганизованный матрикс. Это прежде всего коллаген IV типа, ламинин и две формы гепарансульфатпротеогликанов, которые образуют «рабочую сеть», соединяющуюся с клетками и другими компонентами матрикса, включая коллаген V типа, энтактин, ВМ-40, нефритогенозид, фибронектин. Суммируя многочисленные данные о распределении структурных компонентов БМ клубочков, можно сказать, что для коллагена IV типа характерна локализация во всех слоях БМ клубочков, но наиболее высокая концентрация его найдена во внутренней части *lamina densa*. Ламинин обнаружен во всех слоях БМ, наиболее высокая концентрация характерна для *lamina densa externa* и *lamina rara interna*; там же выявлены в высокой концентрации и гепарансульфатпротеогликаны. Энтактин, ВМ-40, нефритогенозид найдены в *lamina rara interna*, фибронектин и коллаген V типа — как в *lamina densa*, так и в окружающих ее пластинках. Если с белками связано структурирование БМК, то с неколлагеновыми гликопротеинами — ламинином, энтактином и фибронектином — адгезия клеток с базальной мембраной. С возрастом количество коллагена БМК значительно увеличивается, а

гликопротеинов — снижается. Протеингликаны БМК совместно с сиалопротеинами подоцитов и в меньшей мере эндотелия обеспечивают отрицательный заряд базальной мембраны, который служит основным барьером для анионных и нейтральных макромолекул.

С присутствием в плотной пластинке коллагеноподобных филаментов связана гипотеза о порах фильтрации в базальной мембране. Показано, что средний радиус пор мембраны равен 2,9 нм и определяется расстоянием между нормально расположенными и неизменными филаментами коллагеноподобного белка. При падении гидростатического давления в капиллярах клубочков первоначальная «упаковка» коллагеноподобных филаментов в БМ клубочков меняется, что ведет к увеличению размера пор фильтрации. Предполагают, что при нормальном кровотоке поры БМ гломерулярного фильтра достаточно велики и могут пропускать молекулы альбумина, иммуноглобулина (Ig) класса G, каталазы, но проникновение этих веществ ограничено высокой скоростью фильтрации. Фильтрация ограничена также дополнительным барьером гликопротеинов (гликокаликс) между мембраной и эндотелием, причем этот барьер в условиях нарушенной гломерулярной гемодинамики повреждается.

Для поддержания нормальной клубочковой фильтрации большое значение имеет отрицательный заряд стенки капилляров клубочков.

Благодаря отрицательному заряду БМ клубочков и гликокаликсовой оболочки, покрывающей подоциты, от стенки капилляра отталкиваются белковые молекулы плазмы, которые при физиологических значениях водородного показателя (рН) имеют отрицательный заряд, поэтому белки плазмы не проходят дальше субэндотелиального слоя БМ клубочка, но для тех молекул, которые прошли ее, последним барьером является щелевая диафрагма. Инициальными моментами в возникновении протеинурии служат очаговые дефекты гломерулярной БМ (микроперфорации, очаговое оголение подоцитов). Через такие очаговые дефекты белки выходят в полость капсулы, что, в свою очередь, изменяет первоначальный заряд стенки капилляра, снимает часть отрицательного заряда. Это приводит к усилению фильтрации белков через гломерулярный фильтр и появлению протеинурии. Изменения БМ клубочка характеризуются:

- ▶ утолщением;
- ▶ гомогенизацией;
- ▶ разрыхлением;
- ▶ фибриллярностью.

Утолщение БМК встречается при многих заболеваниях с протеинурией. При этом наблюдаются увеличение промежутков между филементами мембраны и деполимеризация цементирующего вещества, с чем связывают повышенную проницаемость мембраны для белков плазмы крови. Кроме того, к утолщению БМ гломерул ведут:

- ▶ мембранозная трансформация, в основе которой лежит избыточная продукция вещества БМ подоцитами;
- ▶ мезангиальная интерпозиция, представленная «выселением» отростков мезангиоцитов на периферию капиллярных петель, отслаивающих эндотелий от БМ.

При заболеваниях с протеинурией, помимо утолщения мембраны, методом электронной микроскопии в мембране или в непосредственной близости от нее выявляют различные отложения (депозиты):

- ▶ иммунные комплексы;
- ▶ амилоид;
- ▶ гиалин.

Каждому отложению той или иной химической природы соответствует своя ультраструктура. Наиболее часто в БМ выявляют депозиты иммунных комплексов, что приводит к:

- ▶ глубоким изменениям самой мембраны;
- ▶ деструкции подоцитов;
- ▶ гиперплазии эндотелиальных и мезангиальных клеток.

Капиллярные петли связывает друг с другом и подвешивает наподобие брыжейки к гломерулярному полюсу соединительная ткань клубочка, или мезангий (рис. 1.4), структура которого подчинена в основном функции фильтрации и репарации при повреждении мембраны. В мезангии различают:

- ▶ мезангиоциты (мезангиальные клетки);
- ▶ мезангиальный матрикс.

В мезангиоцитах:

- ▶ хорошо выражены пластинчатый комплекс и гранулярная эндоплазматическая сеть;
- ▶ много мелких митохондрий, рибосом, лизосом;
- ▶ цитоплазма клеток богата основными и кислыми белками, тирозином, триптофаном, гистидином, полисахаридами, РНК, гликогеном.

Своеобразие ультраструктуры и богатство пластинчатого материала обуславливают высокие секреторные и гиперпластические возможности мезангиальных клеток.

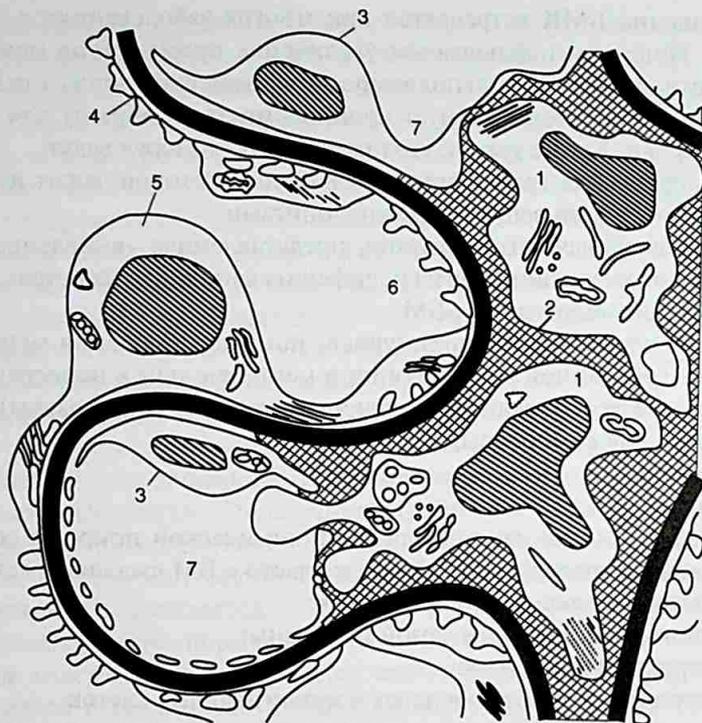


Рис. 1.4. Строение мезангия: 1 — мезангиоциты; 2 — мезангиальный матрикс; 3 — эндотелий; 4 — базальная мембрана; 5 — подоцит; 6 — малые отростки подоцита; 7 — просвет капилляра

Выделяют три типа мезангиоцитов:

- ▶ **гладкомышечного типа** (они преобладают) — осуществляют синтез всех компонентов мезангиального матрикса и их утилизацию;
- ▶ **костномозгового происхождения** (относится к системе мононуклеарных фагоцитов) — заведуют функцией фагоцитоза различных макромолекул, в том числе циркулирующих иммунных комплексов, контролируют синтетическую функцию гладкомышечных мезангиальных клеток, выступают в роли Ia-положительных (антигенпредставляющих) клеток;
- ▶ **транзиторные** типы моноцитов.

Основные компоненты мезангиального матрикса — коллагены IV и V типов — ламинин и фибронектин. В отличие от БМ, матрикс не содержит энтактина и других «мелких» гликопротеинов, вместо гепа-

рансульфатпротеогликанов присутствуют хондроитинсульфатпротеогликианы. В функциональном отношении мезангиальный матрикс, образуя систему каналов, выполняет роль «мусоропровода» для анионных и нейтральных макромолекул, микроорганизмов и т.д.

Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА) расположен в около клубочковой зоне между приносящей и выносящей клубочковыми артериолами. Основная функция его — выработка ренина (рис. 1.5). Почки играют важную роль в сохранении постоянства внутренней среды организма — гомеостаза, что связано с их участием в регуляции:

- ▶ водно-солевого баланса;
- ▶ кислотно-основного равновесия;
- ▶ азотистого обмена;
- ▶ уровня артериального давления;
- ▶ эритропоэза;
- ▶ процессов свертывания крови.

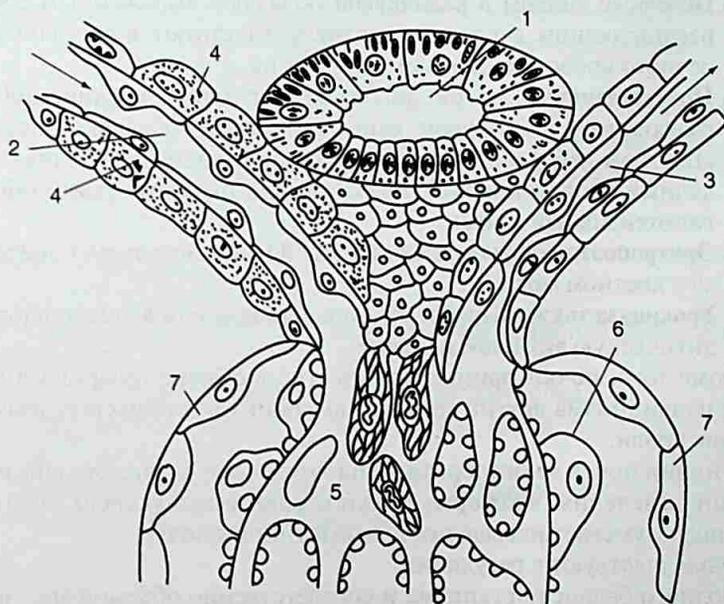


Рис. 1.5. Юкстагломерулярный комплекс: 1 — дистальный каналец; 2 — приносящая и 3 — выносящая артериолы клубочка (стрелками указано направление движения крови); 4 — эпителиоидные (юкстагломерулярные) клетки; 5 — мезангиальные клетки («плотное пятно»); 6 — висцеральный и 7 — париетальный листки капсулы Шумлянского-Боумена

Эта роль почек осуществляется благодаря присущим им депурационной и инкреторной функциям.

- ▶ **Депурационная функция** (экскреторная-секреторная) — эта функция заключается в экскреции конечных продуктов азотистого обмена (преимущественно мочевины), чужеродных веществ (токсины, лекарственные средства) и избытка органических веществ (аминокислота, глюкоза).
- ▶ **Инкреторная функция** — выработка почками биологически активных веществ, оказывающих влияние на деятельность различных органов и систем. К таким веществам относятся ренин, кинины, простагландины, эритропоэтин, урокиназа и др.
 - **Ренин** — один из важнейших компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, принимающей активное участие в регуляции уровня артериального давления в физиологических условиях, а также играющей важную роль в патогенезе артериальной гипертензии.
 - **Почечные кинины и калликреин** обладают выраженным сосудорасширяющим действием, активно участвуют в регуляции почечного кровотока и экскреции натрия.
 - **Простагландины** — биологически активные соединения, образующиеся в мозговом веществе почки. Обладают широким спектром действия. Например, простагландин E_2 усиливает почечный кровоток и экскрецию натрия, оказывая таким образом гипотензивный эффект.
 - **Эритропоэтин** образуется в клетках ЮГА, стимулирует эритропоэз в костном мозге.
 - **Урокиназа** также вырабатывается в почках и повышает фибринолитическую активность крови.

Кроме того, почки принимают участие в обмене гепарина и выведении из организма других веществ, входящих в состав свертывающей системы крови.

Функции почек многообразны, при этом часть из них связана с процессами выделения, в которых почки играют ведущую роль, другая же часть подразумевает невыделительные функции почек.

Почки участвуют в регуляции:

- ▶ водного баланса организма и соответственно объемов вне- и внутриклеточных водных пространств, поскольку меняют количество выводимой с мочой воды;
- ▶ ионного баланса и состава жидкостей внутренней среды путем избирательного изменения экскреции ионов с мочой;

- ▶ постоянства осмотического давления жидкостей внутренней среды за счет изменения количества выводимых осмотически активных веществ (солей, мочевины, глюкозы и др.);
- ▶ кислотно-основного баланса путем изменения экскреции водородных ионов, нелетучих кислот и оснований;
- ▶ метаболизма белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот и других органических соединений, во-первых, за счет изменений экскреции продуктов метаболизма и избытка соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в организме, во-вторых — благодаря собственной метаболической функции (синтез аммиака и мочевины, новообразование глюкозы, гидролиз белков и липидов, синтез ферментов, простаноидов и т.п.);
- ▶ гомеостаза циркулирующей крови путем регуляции обмена электролитов, объема циркулирующей крови, внутренней секреции гормонов, регулирующих функции сердечно-сосудистой системы, ренина, кальцитриола и др., а также экскреции катехоламинов и других гормональных регуляторов системы кровообращения;
- ▶ эритропоза за счет внутренней секреции эритропоэтина — гуморального регулятора эритрона;
- ▶ гемостаза путем образования гуморальных регуляторов свертывания крови и фибринолиза (урокиназы, тромбопластина, тромбоксана и простаглицлина) и участвуя в обмене физиологических антикоагулянтов (гепарина).

Контрольные вопросы

1. Как расположены почки?
2. Что является основной структурно-функциональной единицей почки?
3. Каково строение базальной мембраны клубочка?
4. Какое значение имеет отрицательный заряд стенки капилляров клубочков?
5. Какую функцию выполняет юкстагломерулярный аппарат?
6. Какие функции выполняют почки?

Тема 2

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ В НЕФРОЛОГИИ

При патологии почек выделяют следующие основные синдромы:

- ▶ мочевой;
- ▶ нефритический;
- ▶ нефротический;
- ▶ болевой;
- ▶ артериальной гипертензии;
- ▶ отечный;
- ▶ острой почечной недостаточности;
- ▶ хронической почечной недостаточности.

Помимо этого, целый ряд синдромов, отражающих поражение других органов и систем, развитие которых обусловлено патологией почек, наблюдается в клинической картине нефрологии. К их числу относятся:

- ▶ синдром хронической сердечной недостаточности;
- ▶ анемический синдром;
- ▶ паранеопластический синдром;
- ▶ синдром гиперпаратиреозидизма;
- ▶ гепаторенальный синдром;
- ▶ синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

МОЧЕВОЙ СИНДРОМ

- ▶ Незначительная или маловыраженная протеинурия;
- ▶ эритроцитурия;
- ▶ цилиндрурия;
- ▶ лейкоцитурия.

Протеинурия

Причины

► Ренальные причины.

• Гломерулопатии.

- Гломерулонефриты.
- Иммунные комплексы (постинфекционно).
- Антибазальный тип мембраны (синдром Гудпасчера).
- IgA-нефрит.
- Наследственные гломерулопатии:
 - кистозная почка;
 - недостаток α_1 -антитрипсина;
 - синдром Альпорта;
 - врожденный нефротический синдром «тонких базальных мембран».
- Коллагенозы:
 - системная красная волчанка;
 - узелковый панартериит;
 - склеродермия.
- Дегенеративные заболевания.
- Саркоидоз.
- Гранулематоз Вегенера.
- Застой в почках.
- Правожелудочковая сердечная недостаточность.
- Тромбоз почечных вен.
- Каватромбоз.
- Диабетическая нефропатия 3–5-й стадии.
- Артериальная гипертензия, нефросклероз.
- Нефропатия беременных, гестозы.
- Амилоидоз.

• Тубулопатии.

- Наследственные тубулопатии:
 - синдром Фанкони;
 - почечно-тубулярный ацидоз;
 - синдром Бартера.
- Рефлюкс-нефропатии:
 - интерстициальный вирусный (*Hantavirus*) нефрит;
 - бактериальный (пиелонефрит);
 - аллергический (медикаментозный);
 - балканский нефрит (*nephritis balcaniensis*).

- Токсические:
 - хронически-кумулятивная (аналгетический тип) тубулопатия;
 - острая (аминогликозидный тип).
- Другие причины:
 - гипокалиемия;
 - гиперкалиемия;
 - болезнь Вильсона;
 - подагра;
 - амилоидоз;
 - синдром Шегрена;
 - острое повреждение почек (ОПП);
 - гипоксия;
 - шок.
- ▶ **Преренальные причины.**
 - Выделение легких цепей Ig.
 - Миеломная болезнь.
 - Иммуноцитомы.
 - Хронический лимфолейкоз.
 - Системная красная волчанка.
 - Синдром Шегрена.
 - Внутрисосудистый гемолиз.
 - Гемолитическая анемия.
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
 - Маршевая гемоглобинурия.
 - Ферментативные дефекты эритроцитов.
 - Рабдомиолиз.
 - Лизоцимурия при моноцитарных лейкозах.
- ▶ **Постренальные причины.**
 - Инфекции мочевыводящих путей.
 - Опухоли почек, мочевого пузыря, предстательной железы.
 - Мочекаменная болезнь.
 - Травмы.
 - Менструальные кровотечения.
 - Синдром Мюнхгаузена (искусственные примеси белка в моче).
- ▶ **Иные причины протеинурий.**
 - Стресс (психический или физический).
 - Ортостаз.
 - Поясничный лордоз.
 - Гипертермия, лихорадка.

- Переохлаждение.
- Интермиттирующая или персистирующая врожденная ювенильная протеинурия.

Классификация

Классификация протеинурии по Бергштейну (Bergstein J., 1992)

- ▶ **Непатологическая протеинурия.**
 - Постуральная (ортостатическая).
 - Фебрильная.
 - Физические нагрузки.
- ▶ **Патологическая протеинурия.**
 - **Гломерулярная.**
 - Персистирующая асимптоматическая.
 - Нефротический синдром.
 - Идиопатический нефротический синдром (минимальные изменения, мезангиально-пролиферативный фокальный склероз).
 - Гломерулонефрит.
 - Опухоли.
 - Лекарственная болезнь.
 - Врожденные заболевания.
 - **Тубулярная.**
 - **Наследственная:**
 - цистиноз;
 - болезнь Вильсона–Коновалова;
 - синдром Лоу;
 - проксимальный почечный тубулярный ацидоз;
 - галактоземия.
 - **Приобретенная:**
 - злоупотребление наркотиками;
 - гипервитаминоз D;
 - гипокалиемия;
 - антибиотики;
 - интерстициальный нефрит;
 - острый тубулярный некроз;
 - кистозная болезнь;
 - саркоидоз;
 - пеницилламин;
 - отравление солями тяжелых металлов.

Классификация по Робсону (Robson A., 1987)

Классификация протеинурии в зависимости от основного патофизиологического механизма.

- ▶ Персистирующая протеинурия.
 - Увеличенная клубочковая проницаемость для белков плазмы.
 - Повреждение базальных мембран: гломерулонефриты.
 - Потеря клубочкового полианиона: нефротический синдром с минимальными изменениями.
 - Другие возможные механизмы: увеличение фильтрационной фракции, уменьшение массы нефронов с повышением проницаемости оставшихся нефронов.
 - Снижение кальциевой реабсорбции профильтровавшихся белков.
 - Синдром Фанкони, балканская нефропатия, наследственные канальцевые нарушения, действие нефротоксичных лекарственных препаратов.
 - Протеинурия по механизму «переполнения».
 - Нормальная функция почек:
 - ♦ крупные белки плазмы — повторные переливания альбумина или крови;
 - ♦ мелкие белки плазмы:
 - миелома;
 - макроглобулинемия (фрагменты иммуноглобулинов);
 - лейкоemia (лизоцим);
 - карцинома бронхов (орозомукоид).
 - Снижение почечного порога: введение альбумина при нефротическом синдроме.
 - Секреторная протеинурия.
 - Протеинурия Тамма–Хорсфалла:
 - ♦ неонатальный период;
 - ♦ пиелонефрит.
 - Почечно-специфические антигены:
 - ♦ аналгетическая нефропатия;
 - ♦ отравление тяжелыми металлами;
 - ♦ быстро прогрессирующий гломерулонефрит.
 - Другие белки — при патологии:
 - ♦ предстательной железы;
 - ♦ других вторичных половых желез.

- Гистурия.
 - Тканевые антигены:
 - ♦ урогенитальная карцинома;
 - ♦ меланома;
 - ♦ нейробластома.
 - Неспецифические антигены: заболевания, вызывающие повреждение базальной мембраны или коллагена.
- ▶ Постуральная протеинурия.
- ▶ Периодическая протеинурия.
 - Случайное обнаружение — причина неизвестна.
 - Экстраренальные нарушения:
 - лихорадка;
 - стресс;
 - физическая нагрузка;
 - пребывание на холоде.
 - Почечная патология (в редких случаях изолированные нарушения):
 - инфекция мочевыводящих путей;
 - обструкция.
 - Загрязнение мочи — влагалищные секреты.
 - Ложноположительный тест:
 - сульфаниламиды;
 - пенициллины;
 - бутамид;
 - хлоргексидин;
 - рентгенконтрастные вещества.

Существует физиологическое выделение белка из мочевого тракта, предстательной железы, но оно не превышает 150 мг/сут. Такая небольшая концентрация не выявляется в разовых порциях.

Классификация по степени выраженности протеинурии

- ▶ Минимальная — от 200 мг до 2 г/сут.
- ▶ Умеренная — от 2 до 3 г/сут.
- ▶ Высокая — от 3 до 7 г/сут (от 5 до 100 мг на килограмм массы тела в сутки).
- ▶ Массивная — 7 и более г/сут (свыше 100 мг на килограмм массы тела в сутки).

Гематурия

Гематурия, или **эритроцитурия** — патологическое (превышающее норму) выделение с мочой эритроцитов. У здорового взрослого челове-

ка при обычном исследовании мочи (общий анализ) эритроциты в ней отсутствуют либо их количество не превышает одного-двух в поле зрения; при исследовании в 1 мл мочи по Нечипоренко — до 1000 в 1 мл. О гематурии нужно говорить тогда, когда количество эритроцитов, экскретируемых с мочой, превышает упомянутые показатели. Важно помнить, что обнаружение в моче трех и более эритроцитов в поле зрения следует расценивать как явление патологическое. В зависимости от интенсивности экскреции эритроцитов с мочой различают:

- ▶ микрогематурию, когда цвет мочи макроскопически не меняется;
- ▶ макрогематурию, при которой моча приобретает цвет «мясных помоев» или становится темно-красной.

При **микрогематурии** количество эритроцитов колеблется от единичных до 10, 15 и даже 100 в поле зрения, иногда они покрывают тонким слоем все поле зрения, однако еще не приводят к изменению цвета мочи. При **макрогематурии** эритроциты не поддаются подсчету и под микроскопом густо покрывают все поля зрения.

Механизм происхождения гематурии у больных гломерулонефритом связан с повышением проницаемости базальных мембран клубочковых капилляров, увеличением диаметра пор в них, вследствие чего эритроциты свободнее и в более значительном количестве, чем в норме, проходят (*per diapedesis*) через клубочковый фильтр. У больных с тяжелым бурным течением острого и с обострением хронического гломерулонефрита выраженная гематурия, иногда в виде макрогематурии, может быть обусловлена разрывом в отдельных участках стенок клубочковых капилляров и поступлением эритроцитов из них в полость капсулы Шумлянского—Боумана, а затем в просвет канальцев, где они не реабсорбируются и выделяются в большом количестве с мочой.

Гематурия бывает кратковременной и преходящей, может возникать периодически и иметь перемежающееся течение (интермиттирующая гематурия). В других случаях она остается стойкой, упорной, держится в течение многих месяцев и лет. Указанные особенности гематурии имеют большое значение и должны оцениваться в комплексе с другими клиническими и лабораторными признаками при постановке диагноза.

Как и протеинурия, гематурия относится к числу наиболее важных и наиболее частых признаков различных заболеваний почек и мочевых путей. Она почти постоянно встречается при остром и хроническом гломерулонефрите, служит одним из важнейших диагностических критериев этого заболевания, а иногда — единственным его проявлением, что позволяет выделять гематурическую форму гломерулонефрита.

Наиболее приемлемой представляется классификация Р. Коэна и Р. Брауна (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Причины изолированной микрогематурии (Cohen R., Brown R., 2003)

Происхождение	Возраст <50 лет	Возраст ≥50 лет
Гломерулярное	IgA-нефропатия (повышена частота у представителей монголоидной расы). Болезнь тонких базальных мембран (доброкачественная семейная гематурия). Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Фокальный гломерулонефрит и другие причины	IgA-нефропатия. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Фокальный гломерулонефрит и другие причины
Негломерулярное		
Причины в верхних мочевыводящих путях	Нефролитиаз. Пиелонефрит. Поликистозная болезнь почек. Губчатая почка. Гиперкальциурия и /или гиперурикозурия без камней. Травма почки. Папиллярный некроз. Стриктура мочеточника или гидронефроз. Симптом серповидных клеток. Инфаркт почки или артериовенозная мальформация. Туберкулез почки в эндемичных районах или у больных ВИЧ	Нефролитиаз. Рак почки. Поликистозная болезнь почек. Пиелонефрит. Рак почки с прорастанием органов таза, мочеточника. Папиллярный некроз. Инфаркт почки. Стриктура мочеточника или гидронефроз. Туберкулез почки
Причины в нижних мочевыводящих путях	Цистит, простатит и уретрит. Доброкачественные пузырные и уретральные полипы и опухоли. Рак мочевого пузыря. Рак простаты. Стриктура уретры	Цистит, простатит и уретрит. Рак мочевого пузыря. Рак простаты. Доброкачественные пузырные и уретральные полипы и опухоли
Неопределенное	<i>Schistosoma haematobium</i> в Северной Африке. Гематурия физического усилия. «Доброкачественная гематурия» (беспричинная микрогематурия). Применение антикоагулянтов (особенно варфарина). Искусственная гематурия (в особенности макрогематурия)	Гематурия физического усилия. Применение антикоагулянтов (особенно варфарина)

Лейкоцитурия

Лейкоцитурия — экскреция с мочой лейкоцитов в количестве, превышающем норму:

- ▶ при общем анализе мочи — более 6–8 в поле зрения;
- ▶ при исследовании по Нечипоренко — до 2000 в 1 мл.

Лейкоцитурия:

- ▶ **незначительная** (8–10, 20–40 лейкоцитов в поле зрения);
- ▶ **умеренная** (50–100 в поле зрения);
- ▶ **выраженная** (лейкоциты покрывают все поля зрения либо располагаются скоплениями и не поддаются подсчету);
- ▶ **резко выраженная**, обозначается как **пиурия**.

Выявление лейкоцитурии, особенно при повторных анализах мочи, указывает на наличие патологии в почках или мочевыводящих путях и требует тщательного и всестороннего обследования больного с целью установления конкретной ее причины. Она выступает следствием воспалительного процесса в мочевом пузыре, лоханках, в интерстициальной ткани почек, то есть может быть одним из наиболее информативных признаков цистита, пиелонефрита, интерстициального нефрита. Лейкоцитурией сопровождаются также уретрит, простатит, туберкулез почек и мочевых путей, мочекаменная болезнь.

Выраженная пиурия наблюдается при:

- ▶ гидронефрозе;
- ▶ гнойном пиелонефрите.

Незначительная либо умеренная проходящая лейкоцитурия может обнаруживаться:

- ▶ в первые дни острого гломерулонефрита (ОГН);
- ▶ нередко (хотя и не постоянно) при терминальной почечной недостаточности (ТПН), явившейся следствием гломерулонефрита, амилоидоза почек, диабетического гломерулосклероза;
- ▶ при нефротическом синдроме различной этиологии.

Механизм происхождения лейкоцитурии связан:

- ▶ с проникновением лейкоцитов из очагов воспалительной инфильтрации межпочечной ткани почек в просвет канальцев через поврежденные или разрушенные этим процессом их стенки (при пиелонефрите и интерстициальном нефрите);
- ▶ с попаданием лейкоцитов в мочу из слизистой оболочки мочевых путей, пораженных воспалительным процессом (при пиелите, цистите, уретрите);

- ▶ прорыва гнойного содержимого из гнойника (абсцесса, карбункула) в полость чашечки (чашечек) или лоханки (пиурия при гнойном пиелонефрите).

Цилиндрурия

Цилиндрурия — экскреция с мочой цилиндров, представляющих собой слепки из белка или клеточных элементов, образующихся в просвете канальцев. В моче здоровых людей цилиндры отсутствуют, при исследовании по Нечипоренко — до 20 в 1 мл. Обнаружение их в моче — патологический признак, он свидетельствует о поражении почек, поскольку цилиндры имеют исключительно почечное происхождение и образуются только в почечных канальцах.

Различаются следующие виды цилиндров.

- ▶ **Гиалиновые цилиндры** представляют собой свернувшийся белок сыворотки крови, который профильтровался в почечных клубочках и не реабсорбировался в проксимальных отделах канальцев, а, проходя через дистальные их отделы, приобрел форму просвета канальцев, то есть цилиндрическую форму. Свертыванию белка и образованию гиалиновых цилиндров способствует кислая реакция канальцевой жидкости и мочи. В щелочной моче они отсутствуют. Чем больше белка фильтруется в клубочках и чем меньше его реабсорбируется в проксимальных канальцах (следовательно, чем выше концентрация его в канальцевой жидкости), тем больше образуется гиалиновых цилиндров. В связи с этим у больных с нефротическим синдромом, сопровождающимся наиболее высокой протеннурией, наблюдается наиболее выраженная цилиндрурия.
- ▶ **Зернистые цилиндры** образуются из перерожденных (дистрофически измененных) клеток эпителия проксимальных отделов канальцев; имеют зернистое (гранулированное) строение, с чем и связано их название. Обнаруживаются они при многих заболеваниях почек, в том числе при остром, подостром и хроническом гломерулонефрите, амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе и других заболеваниях.
- ▶ **Восковидные цилиндры** состоят из гомогенного бесструктурного материала, похожего на воск, желтоватого цвета; образуются в дистальных отделах канальцев вследствие дистрофии и атрофии

(некробиоза) канальцевого эпителия этих отделов, что наблюдается обычно при тяжелом остром поражении почек (например, при подостром злокачественном гломерулонефрите) либо в поздней стадии хронических заболеваний почек и хронической почечной недостаточности. Поэтому обнаружение в моче этого вида цилиндров считают прогностически неблагоприятным симптомом.

- ▶ **Эритроцитарные цилиндры** обнаруживают в моче при выраженной гематурии (эритроцитурии), а лейкоцитарные — при выраженной лейкоцитурии различного происхождения.
- ▶ **Пигментные цилиндры**, состоящие из кровяных пигментов и имеющие бурую окраску, образуются и выявляются при различного вида гемоглобинуриях (переливание несовместимой крови, воздействие токсичных веществ и др.).

Наибольшее практическое значение имеют первые три вида, они и встречаются чаще других.

Следует отметить, что все виды цилиндров выявляются и длительно сохраняются лишь в кислой моче, тогда как при щелочной ее реакции они либо вообще не образуются, либо быстро разрушаются. Поэтому при микроскопии осадка мочи они либо отсутствуют, либо обнаруживаются в незначительном количестве.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определение

Под **нефротическим синдромом** понимают патологическое состояние, проявляющееся:

- ▶ выраженной протеинурией (более 3,5 г/сут при массе тела приблизительно 75 кг);
- ▶ гипоальбуминемией (менее 30 г/л);
- ▶ массивными отеками;
- ▶ гиперлипидемией.

Современный взгляд на механизм формирования отеков при нефротическом синдроме представлен в клинических рекомендациях по нефрологии (2016) (рис. 2.1).

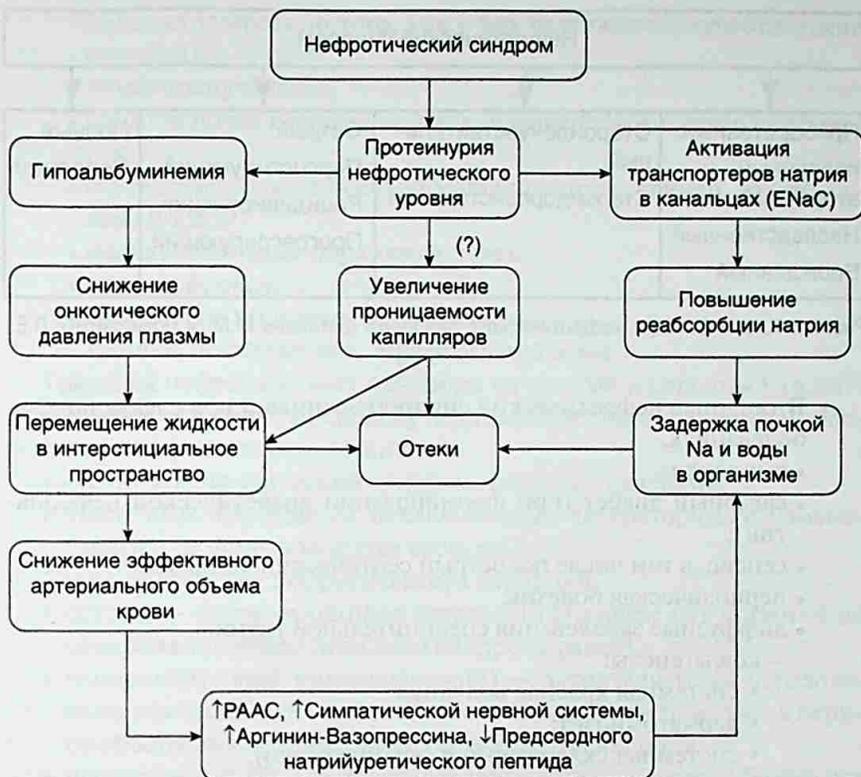


Рис. 2.1. Схема патогенеза отеков при нефротическом синдроме (Шилов Е.М., 2016) [12]

Классификация

В представленной вашему вниманию схеме изложены основные классификационные позиции нефротического синдрома (рис. 2.2), данную схему предложили М.М. Батюшин и П.Е. Повилайтите (2009).

Приобретенный нефротический синдром подразделяют на первичный и вторичный.

- ▶ Первичный является следствием первичных заболеваний почек (хронический гломерулонефрит — 80% всех случаев нефротического синдрома).

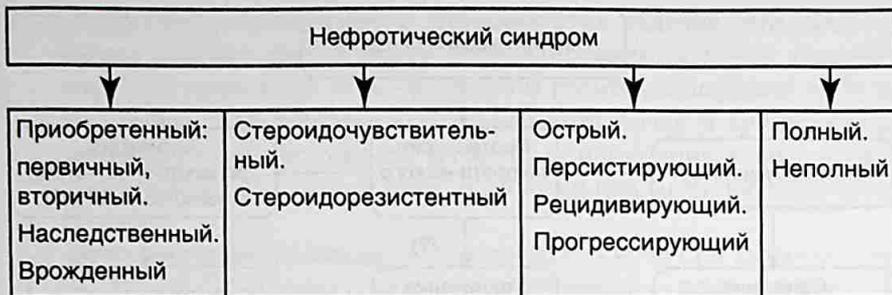


Рис. 2.2. Классификация нефротического синдрома (Батюшин М.М. и Повилайтите П.Е., 2009) [6]

- Вторичный нефротический синдром возникает при следующих заболеваниях:
- амилоидоз;
 - сахарный диабет (при формировании диабетической нефропатии);
 - сепсис, в том числе подострый септический эндокардит;
 - периодическая болезнь;
 - диффузные заболевания соединительной ткани:
 - коллагенозы:
 - системная красная волчанка;
 - дерматомиозит;
 - системная склеродермия (крайне редко);
 - артропатии:
 - ревматоидный артрит;
 - синдром Стилла;
 - синдром Фелти;
 - болезнь Бехтерева и др.;
 - системные васкулиты: геморрагический васкулит, узелковый полиартериит и др.;
 - нефропатия беременных;
 - хронические инфекционные заболевания:
 - малярия;
 - туберкулез;
 - сифилис;
 - миеломная болезнь (крайне редко, выраженная протеинурия при миеломе Бенс-Джонса развивается быстро, однако гипоальбуминемия развивается в терминальной стадии, и большинство

больных умирает до того, как у них развивается нефротический синдром);

- лимфогранулематоз;
- опухоли почек и других органов (паранеопластическая нефропатия);
- отравления солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, золото, сулема и т.д.);
- медикаментозные поражения почек;
- укусы змей, пчел;
- аллергия на пищевые продукты и др.;
- тромбоз почечных вен, нижней полой вены.

Градация нефротического синдрома на полный и неполный является наименее значимой, поскольку не определяет прогноз течения заболевания и эффективность лечения.

- ▶ Полный нефротический синдром протекает с отеками.
- ▶ Неполный проявляется исключительно лабораторными изменениями и не сопровождается отеками.

Варианты течения нефротического синдрома:

- ▶ острый — формирующийся впервые (в анамнезе нет указаний на обнаружение нефротического синдрома ранее);
- ▶ рецидивирующий (эпизодический) — характеризуется чередованием ремиссий и обострений заболевания с возвращением в период обострения признаков нефротического синдрома;
- ▶ персистирующий — встречается примерно у половины больных с нефротическим синдромом и характеризуется стабильным упорным течением, несмотря на проводимую терапию;
- ▶ прогрессирующий (быстропрогрессирующий) приводит к быстрому (в течение 1–3 лет) развитию хронической почечной недостаточности.

Осложнения

Возможны следующие осложнения:

- ▶ нефротический криз;
- ▶ инфекционные осложнения;
- ▶ тромбозы и тромбоэмболии;
- ▶ остеопороз как вариант нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Нефротический криз

Одно из осложнений нефротического синдрома — формирование нефротического криза. Общее состояние больного крайне тяжелое. Боль при нефротическом кризе напоминает боль при остром животе — интенсивная, постоянная, иногда периодическая. Нередко отмечают явления перитонизма в виде положительных симптомов натяжения брюшины, напряжения мышц передней брюшной стенки.

В отличие от нефротического синдрома, при котором явления гипергидратации могут быть клинически невыраженными, то есть не проявляться отеками, при нефротическом кризе, являющемся крайней степенью выраженности нефротического синдрома, отеки есть всегда. Нередко на коже живота, реже — ног возникают разлитые красные или розовые пятна, иногда болезненные при прикосновении. Частый симптом нефротического криза — гипертермия. Артериальное давление обычно снижается или остается нормальным, иногда бывает повышенным. Нередко можно отметить, что у больного со стойкой артериальной гипертензией на фоне тяжелого заболевания почек при нефротическом кризе давление снижается, в некоторых случаях до нормы. Гипергидратация проявляется и наличием жидкости в серозных полостях, часто — развитием интерстициального или альвеолярного отека легких. Суточный диурез снижается, вплоть до развития олигурии или анурии. Боли в животе обусловлены тем, что внутрисосудистая жидкость при низком онкотическом давлении усиленно пропитывает брыжейку, подсерозные слои кишечника, вызывая растяжение листка брюшины. Боль может удивительно точно копировать боль при остром животе, однако важным ее отличием служит наличие клинических проявлений нефротического синдрома. Затруднена дифференциальная диагностика болевого синдрома при наличии у пациента тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии с развитием явлений гипергидратации дизгемодинамического происхождения. Но и в этом случае, руководствуясь клинической картиной заболевания (жалобами, анамнезом, объективными данными, результатами лабораторно-инструментальных исследований), в большинстве случаев удается поставить правильный диагноз.

При нефротическом кризе:

- ▶ остается крайне низкой концентрация общего белка и альбумина в плазме крови;
- ▶ сохраняется выраженная протеинурия;

- ▶ нередко повышается концентрация мочевины и креатинина — предвестников острой почечной недостаточности;
- ▶ наблюдаются дизэлектролитемии;
- ▶ объем циркулирующей крови снижается, в большей степени за счет снижения объема циркулирующей плазмы;
- ▶ повышается гематокрит (сгущение крови);
- ▶ снижается центральное венозное давление.

НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под нефритическим синдромом понимают патологическое состояние, проявляющееся обязательными изменениями лабораторных показателей в моче (мочевой синдром), а также артериальной гипертензией и отеками (последние два синдрома не обязательны).

Изменения в анализе мочи при нефритическом синдроме:

- ▶ протеинурия до нефротического уровня (менее 3,5 г/сут);
- ▶ эритроцитурия;
- ▶ цилиндрурия (иногда);
- ▶ абактериальная лейкоцитурия (в общем анализе мочи отмечается лейкоцитурия, посевы мочи стерильные).

Нефритический синдром наблюдается при остром, хроническом и быстропрогрессирующем гломерулонефрите.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Болевой синдром проявляется возникновением боли различных локализации, характера, продолжительности и интенсивности. Болевой синдром наиболее характерен для обструктивных и острых воспалительных заболеваний мочевых путей. Помимо детализации жалоб пациента на боль, важно обращать внимание на его поведение, позу, данные объективного обследования.

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ И ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМЫ

На современном этапе выделяют несколько факторов патогенеза почечной АГ:

- ▶ задержка натрия и воды;
- ▶ дизрегуляция прессорных и депрессорных гормонов;
- ▶ повышение образования свободных радикалов;

- ▶ ишемия почки;
- ▶ генные нарушения.

Диффузные паренхиматозные заболевания почек или сужение почечных сосудов приводит к развитию так называемой ишемии почек, точнее — к снижению перфузионного давления в почечных сосудах и уменьшению пульсовых колебаний приносящей артериолы, на что реагируют барорецепторы ЮГА. В результате происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вследствие чего повышается тонус периферических артериол и растет общее периферическое сопротивление (ОПС), а также происходит задержка натрия и воды в организме, что вызывает увеличение сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Оба гемодинамических фактора — увеличение ОПС и объема циркулирующей крови — способствуют повышению АД.

Важную роль в развитии АГ играют:

- ▶ снижение продукции мозговым веществом почек сосудорасширяющего липида медуллина;
- ▶ гормоны эндотелия:
 - оксид азота — активный вазодилататор;
 - эндотелины — самые мощные из известных эндогенных вазоконстрикторов.

Проблема генных нарушений в генезе почечной АГ находится сейчас в стадии активного изучения.

Схема патогенеза развития почечной артериальной гипертензии и отеков наглядно представлена А.В. Струтынским, А.П. Барановым, Г.Е. Ройтбергом (2004) (рис. 2.3, 2.4).

Патогенез отеков:

- ▶ уменьшение клубочковой фильтрации в результате поражения клубочков, которое приводит к уменьшению фильтрационного заряда натрия и его повышенной реабсорбции;
- ▶ задержка натрия приводит к задержке H_2O ;
- ▶ задержка натрия и воды вызывает повышение объема циркулирующей крови;
- ▶ развивается вторичный гиперальдостеронизм;
- ▶ рост уровня альдостерона приводит к задержке натрия;
- ▶ повышенная секреция антидиуретического гормона приводит к резорбции воды в дистальных канальцах;

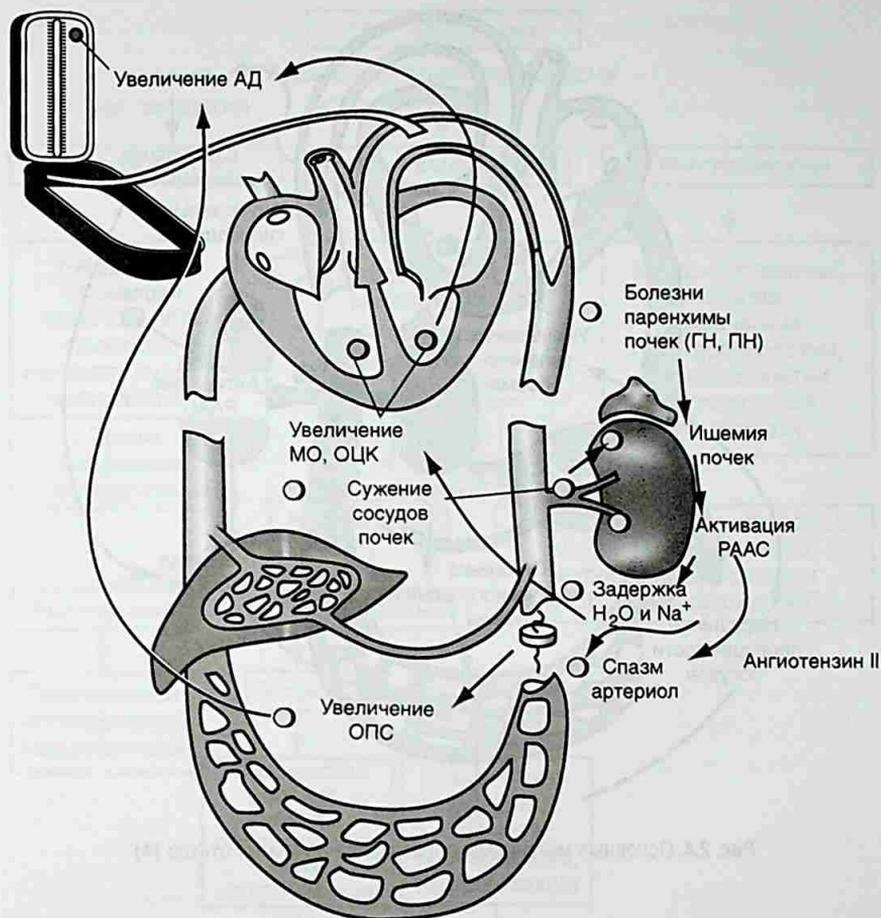


Рис. 2.3. Основные механизмы развития почечной артериальной гипертензии [4]

- ▶ увеличивается проницаемость капилляров из-за выброса клетками фермента гиалуронидазы;
- ▶ вода в организме перераспределяется, скапливается в рыхлой клетчатке;
- ▶ онкотическое давление плазмы крови снижается из-за уменьшения содержания белка в плазме (при нефротическом синдроме).

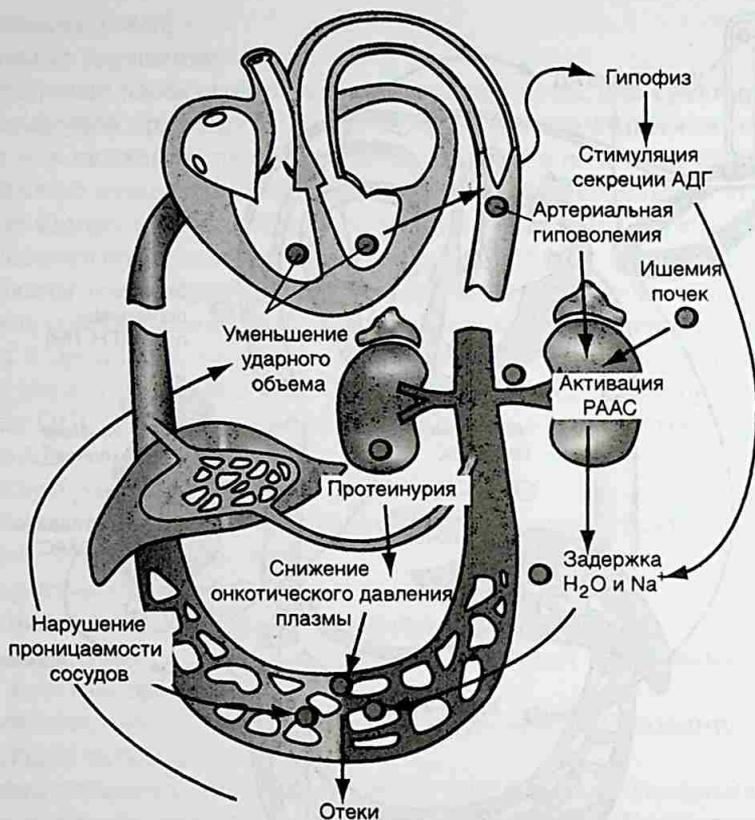


Рис. 2.4. Основные механизмы образования почечных отеков [4]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМОВ

Мочевой синдром

Гематурия. При выявлении гематурии диагностический поиск направлен на выявление этих заболеваний и проводится по определенной методике, предложенной М.М. Батюшиным (2007) (рис. 2.5).



* Выполнение цистоскопии не является обязательным исследованием и в случае сочетания иматурии и протеинурии

Рис. 2.5. Дифференциальная диагностика гематурии [5]



Рис. 2.6. Физическое обследование при гематурии (Мерта Дж., 1998)

Физическое обследование при гематурии наиболее наглядно представил Дж. Мерта (1998) (рис. 2.6).

Артериальная гипертензия при патологии почек

Нефрогенная артериальная гипертензия — наиболее распространенная среди вторичных (симптоматических) гипертензий (рис. 2.7). Ее причиной может быть заболевание паренхимы почек (ренопаренхиматозная гипертензия) или стеноз одной либо двух почечных артерий (реновакулярная гипертензия). Помимо этого, гипертензивный синдром развивается при острых сосудистых катастрофах (тромбоз, тромбоэмболия почечных сосудов), остром нефрите.

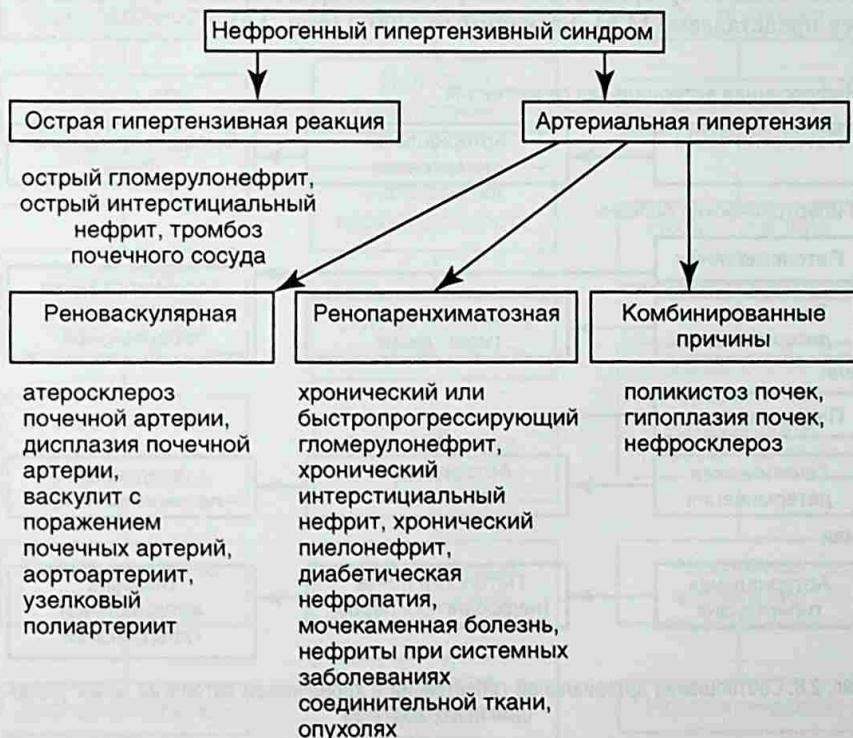


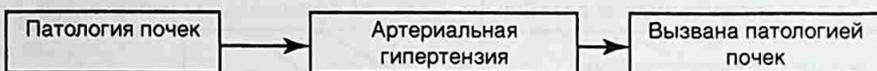
Рис. 2.7. Причины нефрогенного гипертензионного синдрома (Батюшин М.М., 2007) [5]

Дифференциальная диагностика гипертензивного синдрома по М.М. Батюшину (2007) состоит из двух этапов:

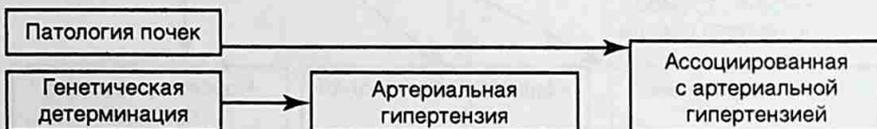
- ▶ 1-й этап — выявление болезни почек;
- ▶ 2-й этап — установление патогенетической связи артериальной гипертензии с патологией почек.

При выявлении патологии почек обязательно проводят дифференциальную диагностику гипертензивного синдрома. В некоторых случаях заболевание почек развивается на фоне уже существующей артериальной гипертензии, иногда почечная патология предшествует развитию артериальной гипертензии, не имея к ее генезу никакого отношения, или способствует прогрессированию ранее развившейся гипертензии. Соотношение артериальной гипертензии и хронической патологии почек представлено М.М. Батюшиным (2007) (рис. 2.8).

Нефрогенная артериальная гипертензия



Гипертоническая болезнь



или



или

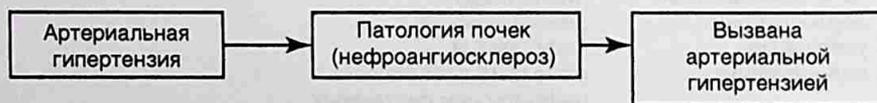


Рис. 2.8. Соотношения артериальной гипертензии и хронической патологии почек (Батюшин М.М., 2007) [5]

Отечный синдром

Отеки — один из самых частых симптомов соматической патологии, который встречается при различных заболеваниях и патологических состояниях. В настоящее время нет общепринятой

классификации отеков. М.М. Батюшиным (2007) представлена клиническая классификация отеков, где обобщены основные характеристики и причины этого синдрома (рис. 2.9, 2.10). Этим же автором разработан алгоритм диагностики заболевания, ставшего причиной отеков (рис. 2.11).



Рис. 2.9. Основные причины отеков (Батюшин М.М., 2007) [5]



Рис. 2.10. Клиническая классификация отеков (Батюшин М.М., 2007) [5]



Рис. 2.11. Алгоритм диагностики заболевания, вызвавшего отеки (Батюшин М.М., 2007) [5]

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные синдромы, развивающиеся при патологии почек.
2. Дайте характеристику мочевого синдрома.

3. Объясните основные механизмы формирования мочевого синдрома.
4. Перечислите проявления нефротического синдрома.
5. Объясните механизм формирования отеков при нефротическом синдроме.
6. Классификация нефротического синдрома.
7. Какие механизмы лежат в основе формирования гипертензивного синдрома при патологии почек?
8. Какие механизмы лежат в основе формирования отечного синдрома при патологии почек?
9. Дайте характеристику нефритического синдрома.

Тема 3

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Определения

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — синдром, включающий в себя клинически манифестные (острые) инфекции верхних и нижних мочевых путей, мужских половых органов и бессимптомную бактериурию.

Пиелонефрит — неспецифическое инфекционное заболевание с преимущественным поражением интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы.

Цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.

Уретрит — воспаление мочеиспускательного канала.

Бессимптомная бактериурия — обнаружение бактерий в моче 10^5 КОЕ в 1 мл или бактериурия при микроскопии без каких-либо клинико-лабораторных признаков заболевания мочевой системы. Диагноз бессимптомной бактериурии может быть установлен в следующих случаях (IDSA, 2005):

- ▶ у женщин при выделении одного и того же штамма бактерий в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл не менее чем в двух образцах средней порции мочи, последовательно собранных в асептических условиях с промежутком более 24 ч;
- ▶ у мужчин при однократном выделении бактериального штамма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл;
- ▶ при однократном выделении бактериального штамма в количестве $\geq 10^2$ в образце мочи, полученном при катетеризации мочевого пузыря.

Факторы риска

Факторы риска ИМП представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Факторы риска развития инфекций мочевыводящих путей

Тип/категория факторов риска	Примеры факторов риска
Отсутствует	Здоров
Рецидивирующие ИМП без риска тяжелых исходов	Сексуальная активность; использование контрацептивов; недостаточность эстрогенов в постменопаузе; компенсированный сахарный диабет
Экстраурогенитальные факторы риска, в том числе с риском более тяжелого исхода ИМП	Беременность; мужской пол; декомпенсированный сахарный диабет; системные заболевания соединительной ткани; иммуносупрессия; преждевременные роды; недоношенность
Наличие нефропатии с риском более тяжелого исхода	Почечная недостаточность; поликистозная болезнь почек
Наличие урологических факторов с риском тяжелого исхода ИМП, который может быть устранен в процессе лечения	Обструкция (мочекаменная болезнь, стриктуры и др.); кратковременная постановка мочевого катетера; бессимптомная бактериурия*; поддающаяся терапии нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; оперативное урологическое вмешательство
Наличие постоянного мочевого катетера и неразрешимых урологических факторов с риском более тяжелого исхода	Наличие постоянного мочевого катетера; неустранимая обструкция мочевых путей; плохо контролируемая терапией нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

* Обычно в сочетании с другими факторами риска (беременность, урологические вмешательства). ИМП — инфекции мочевыводящих путей.

Факторы риска развития осложненной ИМП:

- ▶ наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря;
- ▶ объем остаточной мочи более 100 мл;
- ▶ обструктивная уропатия любой этиологии:
 - обструкция устья мочевого пузыря (в том числе нейрогенный мочевой пузырь);
 - мочекаменная болезнь;
 - опухоли;
- ▶ пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения;

- ▶ реконструктивные операции мочевыводящих путей с использованием сегмента подвздошной кишки;
- ▶ химическое или лучевое повреждение уроэпителия;
- ▶ пери- и послеоперационные ИМП;
- ▶ почечная недостаточность;
- ▶ трансплантация почки;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ иммунодефицит различной этиологии.

Этиология и патогенез

Основным возбудителем ИМП считают уропатогенную *E. coli*, которую выявляют у 65–90% пациентов. Реже возбудителями ИМП могут быть *S. saprophyticus*, *P. mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Осложненная ИМП характеризуется наличием широкого спектра возбудителей, особенно после длительного приема антибактериальных препаратов. Основным возбудителем осложненной ИМП остается *E. coli*, помимо которой патогенными возбудителями являются *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* и грибы рода *Candida*. В 20% случаев выявляют ассоциации микроорганизмов. Со временем возможны смена возбудителя и развитие полирезистентных форм, для которых характерно рецидивирующее, более тяжелое течение.

Важный фактор вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* — способность к адгезии к уроэпителию с помощью особых биомолекул — адгезинов — фимбрий типа *S*, *L*, пили 1-го типа, *O*- и *K*-антигенов полисахаридной капсулы микроба, а также *pyelonephritis-associated P-pili* (*PAP*-пили) и адгезина *FimH*. Проникновение уропатогенов в мочевыводящие пути происходит восходящим, реже — нисходящим (гематогенным) путем. Спектр возбудителей гематогенных ИМП ограничен и представлен обычно относительно редкими микроорганизмами, такими как *S. aureus*, *Candida* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Часто ИМП развиваются и протекают на фоне:

- ▶ сопутствующей патологии (сахарный диабет);
- ▶ нарушений гемодинамики:
 - артериальная гипертензия;
 - атеросклероз почечных артерий;

- ▶ нарушений уродинамики:
 - аденома предстательной железы;
 - врожденные аномалии развития;
 - нейрогенный мочевой пузырь при сахарном диабете;
 - опущение внутренних половых органов у женщин.

Классификация

- ▶ По локализации ИМП:
 - инфекции верхних мочевых путей:
 - пиелонефрит;
 - пиелит;
 - уретрит;
 - инфекции нижних мочевых путей:
 - цистит;
 - уретрит;
 - инфекции мужских половых органов:
 - простатит;
 - орхит;
 - эпидидимит.
- ▶ По наличию осложнений:
 - неосложненные;
 - осложненные ИМП:
 - абсцесс;
 - карбункул;
 - паранефрит;
 - уросепсис;
 - шок;
 - ОПП.
- ▶ По месту возникновения:
 - внебольничные (амбулаторные) — ИМП, развившиеся в амбулаторных условиях или в течение 48 ч после поступления в стационар;
 - нозокомиальные (внутрибольничные) — ИМП, развившиеся после 48 ч пребывания в стационаре или в течение 48 ч после выписки.
- ▶ По течению:
 - острые:
 - первый эпизод;
 - рецидив;
 - новая инфекция;

- хронические:
 - обострение;
 - ремиссия;
- бессимптомная бактериурия.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Эпидемиология

Хронический пиелонефрит — самое частое заболевание почек. Заболеваемость — 18 случаев на 1000 человек. Женщины болеют в 2–5 раз чаще мужчин. Распространенность, по данным о причинах смерти, колеблется от 8 до 20%.

Патогенез

Основные патогенетические факторы

- ▶ **Проникновение инфекции в почку.** Инфекция проникает в почку тремя путями:
 - гематогенным;
 - восходящим уриногенным;
 - восходящим по стенке мочевых путей.
- ▶ **Непосредственное влияние возбудителей на почку.** Возбудители пиелонефрита выделяют активные токсины, оказывающие общее и местное токсическое действие. Микроорганизмы, осевшие в сосудистых петлях почечных клубочков, вызывают дегенеративные изменения эндотелия капилляров клубочков с нарушением проницаемости, воспалительный процесс с образованием лейкоцитарных инфильтратов в межпочечной ткани, при этом происходят дегенеративные и деструктивные изменения стенок канальцев, проходящих в зоне воспалительной инфильтрации, через которые лейкоциты попадают в просвет канальцев и далее в мочу.
- ▶ **Нарушение уродинамики и лимфооттока.** Все процессы, препятствующие свободному оттоку мочи, способствуют задержке мочи, повышению давления в мочевых путях и развитию хронического пиелонефрита.

Также в развитии хронического пиелонефрита не исключена роль иммунных механизмов.

Патогенез хронического пиелонефрита представлен на рис. 3.1.

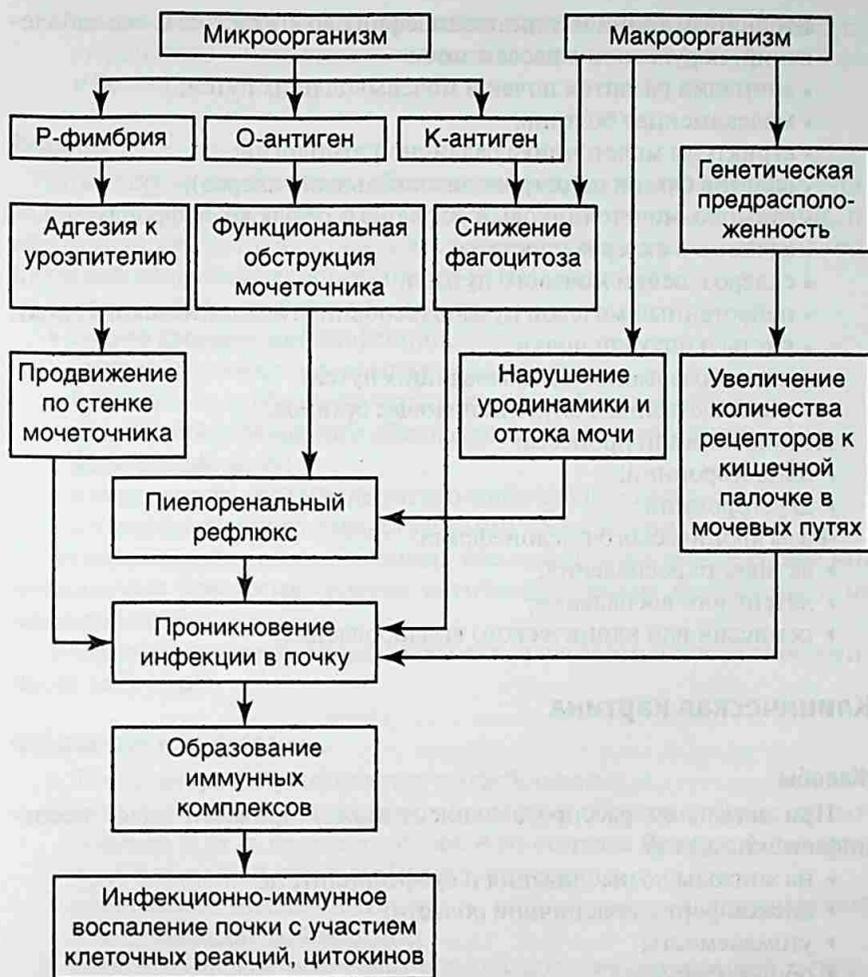


Рис. 3.1. Патогенез хронического пиелонефрита (Борисов И.А., 1997, с изм.)

Классификация

- ▶ Первичный хронический пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и диагностированных нарушений уродинамики **ВМП**).

- ▶ Вторичный хронический пиелонефрит возникает на фоне заболеваний, нарушающих пассаж мочи:
 - аномалии развития почек и мочевыводящих путей;
 - мочекаменная болезнь;
 - стриктуры мочеточника различной этиологии;
 - болезнь Ормонда (ретроперитонеальный склероз);
 - пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия;
 - аденома и склероз простаты;
 - склероз шейки мочевого пузыря;
 - нейрогенный мочевой пузырь (особенно гипотонического типа);
 - кисты и опухоли почки;
 - новообразования мочевыводящих путей;
 - злокачественные опухоли половых органов.

По локализации процесса:

- ▶ односторонний;
- ▶ двусторонний.

Фазы хронического пиелонефрита:

- ▶ активного воспаления;
- ▶ латентного воспаления;
- ▶ ремиссии или клинического выздоровления.

Клиническая картина

Жалобы

При детальном расспросе пациент может привести массу неспецифических жалоб:

- ▶ на эпизоды познабливания и субфебрилитета;
- ▶ дискомфорт в поясничной области;
- ▶ утомляемость;
- ▶ общую слабость;
- ▶ снижение работоспособности и т.д.

Дизурия нехарактерна, хотя и может присутствовать в виде учащенного болезненного мочеиспускания различной степени выраженности.

Жалобы пациента зависят от стадии заболевания:

- ▶ активная фаза хронического пиелонефрита — пациента беспокоит тупая боль в поясничной области;
- ▶ латентная фаза заболевания — жалобы могут вообще отсутствовать, диагноз подтверждают лабораторными исследованиями;

- ▶ стадия ремиссии — жалоб и лабораторных изменений не выявляют, диагноз основан на анамнестических данных (за период 5 лет и более).

Анамнез

При опросе необходимо обратить внимание на характерные эпизоды боли в поясничной области, сопровождающиеся лихорадкой, на эффективность антибактериальной терапии, а также на симптомы хронической почечной недостаточности (ХПН) в анамнезе.

Важно выявить наличие у пациента:

- ▶ очагов хронической инфекции;
- ▶ аномалий почек и мочевыводящих путей;
- ▶ болезней, способных вызвать нарушение пассажа мочи;
- ▶ нарушений углеводного обмена и степень их коррекции;
- ▶ иммунодефицита:
 - возникшего вследствие какого-либо заболевания;
 - индуцированного лекарственными препаратами.

Важны сведения о перенесенных воспалительных заболеваниях инфекционной этиологии, приеме антибактериальных препаратов и их эффективности.

У беременных необходимо выяснять срок беременности и особенности ее течения.

Физическое обследование

- ▶ Температура фебрильная или субфебрильная;
- ▶ напряжение и болезненная пальпация в области реберно-позвоночного угла, в проекции почек и со стороны брюшной полости, положительный симптом Пастернацкого;
- ▶ напряжение мышц отсутствует — подозрение на абдоминальный или пельвикальный процесс;
- ▶ неврологическое обследование: исключение автономной нейропатии, ассоциированной с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря;
- ▶ выявление ортостатической гипотензии:
 - без компенсаторной тахикардии — характерна для нейропатии (например, диабетической), ассоциированной с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря;
 - с тахикардией — более свойственно системному процессу, такому как пиелонефрит (при сепсисе, рвоте, лихорадке), но может быть и при неинфекционном заболевании.

Тяжелое состояние, как правило, обусловлено:

- ▶ инфицированием полирезистентными микроорганизмами;
- ▶ рецидивом и/или осложнением пиелонефрита.

Диагностика

Лабораторные и инструментальные методы исследования

- ▶ **Общий анализ крови:** обращают внимание на гематологические признаки воспаления:
 - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;
 - повышенная СОЭ.
- ▶ **Общий анализ мочи:**
 - лейкоцитурия (в большинстве случаев нейтрофильная);
 - бактериурия;
 - небольшая протеинурия до 1 г/сут (возможна);
 - микрогематурия (возможна);
 - гипостенурия (возможна);
 - щелочная реакция мочи.
- ▶ **Анализ мочи по Нечипоренко:** более 2000 лейкоцитов в 1 мл мочи.
- ▶ **Биохимический анализ крови** позволяет уточнить функциональное состояние печени и почек.
- ▶ **Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).**
- ▶ **Анализ на суточную протеинурию** (суточная потеря белка) и **качественные исследования экскретируемых белков** выполняют в спорных случаях для дифференциальной диагностики с первичными клубочковыми поражениями почек.
- ▶ **Бактериологический анализ мочи** показан всем больным для выявления возбудителя заболевания и назначения адекватной антибактериальной терапии. При количественной оценке степени бактериурии значимым считают уровень 10^4 КОЕ/мл. В нестандартных случаях (при полиурии или иммуносупрессии) клинически значимой может быть и меньшая степень бактериурии.
- ▶ **УЗИ** позволяет:
 - диагностировать:
 - отек паренхимы при обострении;
 - уменьшение размеров почки, ее деформацию, повышенную эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения;

– расширение чашечно-лоханочной системы (свидетельствует о нарушении пассажа мочи);

- уточнить степень нарушения кровотока (при доплеровском исследовании).

Дальнейшее обследование для уточнения диагноза хронического пиелонефрита в активной стадии индивидуально для каждого пациента.

- ▶ **Обзорная рентгеноурография** выявляет увеличение или уменьшение почек, бугристость контуров, наличие/отсутствие теней конкрементов.
- ▶ **Экскреторная урография** выявляет специфические рентгенологические признаки пиелонефрита. Однако основная цель ее выполнения — уточнение состояния мочевыводящих путей и диагностика нарушения пассажа мочи.
- ▶ **Радиоизотопные методы исследования** (радиоизотопная реносцинтиграфия) проводят для решения вопроса о симметричности нефропатии и оценки функционального состояния почки.
- ▶ **КТ и МРТ** показаны для диагностики:
 - осложнений (апостематозный пиелонефрит, карбункул почки, гнойный паранефрит);
 - мочекаменной болезни (КТ с контрастированием);
 - опухолей;
 - аномалий развития почек и мочевыводящих путей (КТ с контрастированием, МРТ).

При сохранении у пациента лихорадки через 72 ч от начала лечения необходимо выполнить следующие дополнительные исследования:

- ▶ спиральную компьютерную томографию;
- ▶ экскреторную урографию;
- ▶ нефросцинтиграфию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика хронического пиелонефрита представлена в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Дифференциальная диагностика хронического пиелонефрита, хронического гломерулонефрита и туберкулеза почек

Симптомы	Хронический пиелонефрит	Хронический гломерулонефрит	Туберкулез почек
Боли в поясничной области, нижней части живота	Выраженные	Тупые, выражены не всегда	Могут присутствовать

Окончание табл. 3.2

Симптомы	Хронический пиелонефрит	Хронический гломерулонефрит	Туберкулез почек
Боли при поколачивании поясничной области (симптом Пастернацкого)	Обычно выявляются	Отсутствуют	Могут выявляться
Снижение относительной плотности мочи (при нормальной азотвыделительной функции)	Обычно выявляется	Отсутствует	Может присутствовать, но не обязательно
Уменьшение способности почек к подкислению мочи	Есть	Нет	Нет
Бактериурия	Обязательно	Может выявляться	Может выявляться, но обязательно ВК*
Лейкоцитурия	Обычно	Отсутствует	Часто
Эритроцитурия	Часто	Часто	Часто
Протеинурия	Умеренная	Выраженная	Умеренная
Рентгенологически: неровные контуры	Есть	Нет	Могут выявляться
Радиорентгенографические признаки асимметрии	Есть	Нет	Могут быть
УЗ-признаки неровности контура и асимметрии размеров	Есть	Нет	Могут быть

* ВК — бактерия Коха

Лечение

Цель лечения: ликвидация или уменьшение активности воспалительного процесса, что возможно лишь при восстановлении оттока мочи и санации мочевыводящих путей.

Немедикаментозное

При хроническом пиелонефрите необходимо поддерживать достаточный диурез. Объем выпиваемой жидкости должен составлять 2000–2500 мл/сут.

Рекомендовано применение:

- ▶ мочегонных сборов;
- ▶ витаминизированных отваров (морсов) с антисептическими свойствами (клюква, брусника, шиповник).

Пациентам с хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией при отсутствии полиурии и потери электролитов, показано ограничение потребления:

- ▶ поваренной соли (5–6 г/сут);
- ▶ жидкости (до 1000 мл/сут).

Медикаментозное

В лечении хронического пиелонефрита ведущую роль играет антибактериальная терапия.

По возможности следует избегать назначения:

- ▶ высокотоксичных медикаментов;
- ▶ дорогостоящих лекарственных средств;
- ▶ резервных антибиотиков.

Лечение антибактериальными препаратами при хроническом пиелонефрите предпочтительно проводить после выполнения бактериологического анализа мочи с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам. Сложности вызывает эмпирический подбор препаратов.

Гипотензивную терапию при хроническом пиелонефрите проводят по обычным схемам. Однако необходимо отметить, что артериальная гипертензия в большинстве случаев связана с повышением уровня ренина крови, поэтому базовыми препаратами считают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В случае их непереносимости (в основном из-за кашля) препаратами выбора будут антагонисты рецепторов ангиотензина II. Дозы лекарственных средств таким пациентам в связи с частым обнаружением нефросклероза (иногда двустороннего) обязательно подбирают с учетом СКФ.

При обострении/рецидивировании пиелонефрита назначение антибиотикотерапии:

- ▶ допустимо только после устранения нарушений пассажа мочи;
- ▶ должно сопровождаться:
 - эрадикацией корригируемых факторов риска;
 - удалением или сменой ранее установленных дренажей (по возможности).

При обострении неосложненного пиелонефрита достаточно назначения пероральной антибактериальной терапии в течение 10–14 дней (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести

Антибиотики	Ежедневная доза	Кратность приема в сутки	Продолжительность терапии, дни
Ципрофлоксацин	500–750 мг	2	7–10
Левифлоксацин	250–500 мг	1	7–10
Левифлоксацин	750 мг	1	5

Окончание табл. 3.3

Антибиотики	Ежедневная доза	Кратность приема в сутки	Продолжительность терапии, дни
Цефподоксима проксетил	200 мг	2	10
Цефтибутен	400 мг	1	10
Триметопримсульфаметоксазол	160/800 мг	2	14
Ко-амоксиклав	0,500/0,125 г	3	14

Пациентам с обострением неосложненного пиелонефрита тяжелой степени показана терапия одним из приведенных парентеральных антибиотиков (табл. 3.4):

- ▶ парентеральные фторхинолоны пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к данным препаратам составляет <10%;
- ▶ цефалоспорины III поколения пациентам, у которых показатель резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* к данным препаратам составляет <10%;
- ▶ аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз при известной чувствительности к ним грамположительных микроорганизмов;
- ▶ аминогликозиды или карбапенемы пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к фторхинолонам и/или БЛРС-продуцирующим штаммам *E. coli* к данным препаратам составляет >10%.

Таблица 3.4. Первоначальная парентеральная терапия при тяжелой степени пиелонефрита

Антибиотики	Ежедневная доза	Кратность приема
Ципрофлоксацин	400 мг	2 раза в день
Левифлоксацин	250–500 мг	1 раз в день
Левифлоксацин	750 мг	1 раз в день
Цефотаксим	2 г	3 раза в день
Цефтриаксон	1–2 г	1 раз в день
Цефтазидим	1–2 г	3 раза в день
Цефепим	1–2 г	2 раза в день
Ко-амоксиклав	1,5 г	3 раза в день
Пиперациллин/тазобактам	2/0,25–4/0,5 г	3 раза в день
Амикацин	15 мг/кг	1 раз в день
Эртапенем	1 г	1 раз в день
Имипенем/циластатин	0,5/0,5 г	3 раза в день
Меропенем	1 г	3 раза в день
Дорипенем	0,5 г	3 раза в день

Для завершения лечения активного процесса и поддерживающей терапии рекомендовано назначение одного из следующих уросептиков:

- ▶ норфлоксацин (Нолицин*) по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в сутки в течение 14 дней;
- ▶ нитрофурантонин (Фурадонин*) по 2 таблетки (100 мг) 3 раза в сутки в течение 14 дней;
- ▶ налидиксовая кислота (Невиграмон*) по 1–2 капсулы (500–1000 мг) 4 раза в сутки в течение 14 дней и др.

Общая профилактика пиелонефрита:

- ▶ исключение переохлаждений;
- ▶ лечение очаговых инфекционных процессов;
- ▶ удаление инфицированных конкрементов, дренажей, инородных тел;
- ▶ восстановление нарушений пассажа мочи.

Прогноз

Прогноз для жизни при хроническом пиелонефрите благоприятен.

Прогноз ухудшается при:

- ▶ несвоевременно начатой антибактериальной терапии;
- ▶ лечении только фитопрепаратами;
- ▶ частом рецидивировании.

У 10–20% больных с рецидивирующим пиелонефритом развивается ХБП 3–5-й стадии.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятия «инфекция мочевыводящих путей».
2. Перечислите факторы риска развития инфекции мочевыводящих путей.
3. Укажите основные этиопатогенетические механизмы развития инфекции мочевыводящих путей.
4. Каковы существенные особенности патогенеза хронического пиелонефрита?
5. Приведите классификацию хронического пиелонефрита.
6. Какова клиническая картина хронического пиелонефрита?
7. Составьте перечень лабораторно-инструментальных методов исследования хронического пиелонефрита и обоснуйте их необходимость.

8. Укажите принципиальные различия хронического пиелонефрита и хронического гломерулонефрита.
9. Проведите дифференциальную диагностику хронического пиелонефрита и туберкулеза почек.
10. Назовите принципы медикаментозного и немедикаментозного лечения хронического пиелонефрита.

Тема 4

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Хроническое повреждение почек при сахарном диабете (СД) ассоциируется с резким снижением общей выживаемости больных сахарным диабетом и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН).

Под термином «диабетическая нефропатия» (синоним — «диабетический гломерулосклероз») понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, развивающихся при СД 1-го и 2-го типов. Изменения касаются всех структур почечной ткани — клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов.

Гломерулярные повреждения:

- утолщение базальной мембраны (ГБМ);
 - увеличение мезангиального матрикса;
 - развитие узелкового и/или диффузного интеркапиллярного гломерулосклероза.
- ▶ Тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения:
- дистрофия канальцев;
 - атрофия эпителия канальцев;
 - фиброз интерстиция;
 - артериологиалиноз;
 - артериосклероз.

Эпидемиология

Эпидемиология диабетической нефропатии исследована в отношении ее клинических проявлений:

- ▶ высокой альбуминурии;
- ▶ стойкой протеинурии;
- ▶ снижения СКФ;
- ▶ ТПН.

Терминальная почечная недостаточность. В развитых странах от 20 до 50% общего количества поступающих для лечения заместительной почечной терапией (ЗПТ) — пациенты с СД. В России СД как причина ТПН составляет 11,3% всех случаев ЗПТ.

СД 1-го типа. Распространенность альбуминурии 30–299 мг/сут после 15 лет течения СД составляет 20–30%, а стойкая протеинурия развивается в половине этих случаев. Снижение СКФ менее 60 мл/мин наблюдается у 10% больных с альбуминурией менее 300 мг/сут и в 50–60% случаев стойкой протеинурии.

СД 2-го типа. Суммарная распространенность клинических проявлений диабетической нефропатии существенно не отличается от таковой при СД 1-го типа. В отличие от СД 1-го типа, распространенность альбуминурии и стойкой протеинурии при СД 2-го типа в России несколько ниже, чем в среднем. Снижение СКФ менее 60 мл/мин наблюдается у 40% больных с альбуминурией менее 300 мг/сут и в 70–80% случаев стойкой протеинурии.

Этиология

Факторы, связанные с риском развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Общие факторы риска, ускоряющие развитие и прогрессирование любой стадии диабетической нефропатии (табл. 4.1):

- ▶ недостаточный контроль гипергликемии;
- ▶ раннее начало СД 1-го типа;
- ▶ артериальная гипертензия;
- ▶ дислиппротеидемия;
- ▶ табакокурение;
- ▶ мужской пол;
- ▶ наследственная предрасположенность.

Патогенез

Механизмы формирования диабетической нефропатии:

- ▶ стимуляция гиперпродукции матрикса;
- ▶ развитие гломерулосклероза и интерстициального фиброза.

Структурные и функциональные изменения почек при диабетической нефропатии:

- ▶ метаболические последствия гипергликемии, образование и отложение в почках продуктов повышенного гликирования;

- ▶ формирование и прогрессирование гломерулярной гипертензии на фоне нарушений ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики и системной артериальной гипертензии;
- ▶ активация внутрпочечной РААС;
- ▶ повреждения, связанные с альбинурией/протеинурией;
- ▶ дисфункция подоцитов.

Таблица 4.1. Основные стадии эволюции диабетической нефропатии

Стадии	Морфология	АУ, мг/сут	ПУ*	СКФ	Средний срок развития, лет от начала СД
Стадия 1 (субклинические структурные изменения, преклиническая)	Объем МезМ (→ или ↑). Толщина ГБМ (↑). Объем клубочка (→). Гломерулосклероз (→)	<10–29	Нет	↑ или →	2–5
Стадия 2 (альбинурия и начальное снижение функции почек)	Объем МезМ (↑–↑↑). Толщина ГБМ (↑–↑↑). Объем клубочка (↑). Гломерулосклероз (→ или ↑)	30–299	Нет	→ или ↓	6–13
Стадия 3 (альбинурия и прогрессирующее снижение функции почек)	Объем МезМ (↑↑). Толщина ГБМ (↑↑). Объем клубочка (↑↑). Гломерулосклероз (↑↑)	300 и более	Да	↓↓	10–20

* В рутинных анализах мочи. АУ — альбинурия. ПУ — протеинурия. ↑ — увеличение. → — отсутствует или нет изменений. ↓ — снижение. МезМ — мезангиальный матрикс. ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

На эти механизмы должны быть в первую очередь направлены терапевтические вмешательства.

Клинико-морфологическая характеристика

Эволюция диабетической нефропатии заключается в постепенном (многолетнем) развитии и прогрессировании типичных морфологических изменений почек, основными клиническими маркерами которых служат:

- ▶ альбинурия;
- ▶ снижение СКФ.

Характерное течение диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа заключается в постепенном нарастании альбуминурии и снижении СКФ на фоне прогрессирования морфологических изменений (см. табл. 4.1). С возникновением морфологических изменений почечной ткани, соответствующих 2-й стадии, совпадает развитие артериальной гипертензии.

При СД 2-го типа повышение АД, альбуминурию и даже протеинурию часто обнаруживают в дебюте болезни. Только у части пациентов с СД 2-го типа (30–40%) выявляют типичные проявления диабетической нефропатии; в значительной доле случаев при СД 2-го типа обнаруживают фибропластические изменения на фоне поражения внутривисцеральных сосудов без типичного для диабетической нефропатии поражения клубочков. У 3–50% больных СД 2-го типа наблюдается снижение СКФ до 60 мл/мин и менее при отсутствии существенной протеинурии, что в большей степени может быть клиническим отражением сосудистого нефросклероза, чем диабетической нефропатии.

При любом типе СД развитие стойкой протеинурии связано с ухудшением течения АГ и резким ускорением темпов прогрессирования диабетической нефропатии до ТПН.

В целом рост альбуминурии и снижение СКФ можно считать клиническими эквивалентами прогрессирования морфологических изменений в почках при диабетической нефропатии.

- ▶ Альбуминурия 10–29 мг/сут обычно сопровождается утолщением гломерулярной базальной мембраны (ГБМ).
- ▶ Альбуминурия 30–299 мг/сут, как правило, сопутствует отчетливым изменениям в виде утолщения ГБМ и увеличения мезангиального матрикса.
- ▶ Стойкой протеинурии соответствуют выраженные изменения почек, типичные для развернутой диабетической нефропатии, однако степень выраженности гломеруло- и туболоинтерстициального склероза может существенно различаться.

Снижение СКФ коррелирует с:

- ▶ фракционным объемом мезангиального матрикса;
- ▶ степенью склеротических изменений клубочка и интерстиция;
- ▶ атрофией канальцев;
- ▶ сосудистыми изменениями.

Стадии диабетической нефропатии

- ▶ **Стадия 1.** Характеризуется бессимптомным течением. В развитии преклинической стадии диабетической нефропатии играют роль

два основных фактора — качество метаболического контроля и наследственная предрасположенность. Экскреция белка с мочой и уровень АД сохраняются в пределах нормы. СКФ и внутривидочечный кровоток повышены. На этом этапе развиваются первые морфологические изменения почечной ткани — утолщение ГБМ и экспансия мезангиального матрикса.

- ▶ **Стадия 2.** Характеризуется повышением СКФ и почечного кровотока, отсутствием протеинурии в общих анализах мочи, нормальным или чуть повышенным уровнем АД. На этой стадии у больного появляется альбуминурия, механизм развития которой, возможно, связан с дисфункцией эндотелия или гломерулярным капиллярным воспалением.
- ▶ **Стадия 3.** Характеризуется постоянной протеинурией, выявляемой в общих анализах мочи, экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут, повышается АД. При световой микроскопии на этой стадии выявляется склероз 40–50% клубочков.

Клиническая картина

Клинические проявления диабетической нефропатии широко варьируют, что связано с особенностями течения СД, возрастом, временем развития болезни, полом больного. Только в финале болезни, при развитии почечной недостаточности, появляются специфические симптомы, характерные для заболевания почек:

- ▶ сухость во рту;
- ▶ снижение аппетита;
- ▶ тошнота, рвота;
- ▶ отеки, локализующиеся на лице и нижних конечностях.

Отмечаются также симптомы сердечной недостаточности. В связи с этим больные указывают на появление одышки, иногда асцита.

Часто пациенты предъявляют жалобы на головную боль, которую обычно связывают с повышением АД.

Анемия — частое осложнение сахарного диабета, основные причины ее развития — дефицит железа и эритропоэтина, а также снижение чувствительности к эритропоэтину.

Для пациентов с нефропатией характерно снижение потребности в инсулине. У больных развиваются частые гипогликемические состояния, но значения сахара в крови могут оставаться на высоком уровне. При далеко зашедшем процессе могут отмечаться преходящие нарушения зрения.

При объективном обследовании больных надо всегда обращать внимание на изменение окраски кожных покровов и слизистых оболочек. Кожа имеет сероватый оттенок, наряду с этим выявляется ксантоматоз. Кожа сухая, часто шелушится. Тургор тканей обычно снижен, мышечный слой уменьшен, особенно тазового пояса и бедер. Развитие этих изменений связано с выраженными катаболическими процессами.

Характерным симптомом заболевания являются отеки. Отеки нефротического типа выявляются преимущественно у молодых больных, локализуются на лице и туловище, в связи с этим лицо одутловато. Отеки у лиц пожилого возраста располагаются на ногах, что связано с наличием сердечной недостаточности.

Изменения сердечно-сосудистой системы определяются существующей гипертензией. Повышенные показатели АД больных диабетической нефропатией находят в 60–90% случаев. При этом частота гипертензии колеблется в зависимости от выраженности почечного процесса.

Изменения в дыхательной системе нехарактерны для больных диабетической нефропатией.

Патология желудочно-кишечного тракта также не очень характерна для этой категории лиц. Отмечается тенденция к некоторому снижению кислотности желудочного сока. При объективном исследовании выявляется умеренное увеличение печени, что связано с нарушением углеводного и жирового обменов. Характерно, что размеры печени не соответствуют сердечной недостаточности, а также выраженности нефротического синдрома.

Для диабетической нефропатии характерно наличие ретинопатии, которая обнаруживается у 95% больных.

Диагностика

Альбуминурия/протеинурия. Диагностика ранних стадий диабетической нефропатии и наблюдение за их течением может базироваться в рутинной практике только на определении альбуминурии. Для скрининга допустимо использование полуколичественных методов (тест-полоски на альбумин мочи), но положительный тест требует количественного подтверждения с определением суточной альбуминурии или отношения альбумин/креатинин мочи в утренней порции мочи. Контроль альбуминурии надо проводить у всех больных 1 раз в год, начиная с четвертого года от момента выявления СД 1-го типа и вне зависимости от длительности болезни при СД 2-го типа. Выявленные альбуминурии ≥ 30 мг/сут требует подтверждения в двух из трех

последовательных тестов. Подтверждение альбуминурии ≥ 30 мг/сут с высокой вероятностью говорит о развитии 2-й стадии диабетической нефропатии, является показанием для терапии и требует контроля ≥ 2 раз в год.

Оценка уровня протеинурии по общему анализу мочи не пригодна ни для диагностики ранних стадий диабетической нефропатии, ни для контроля и течения диабетической нефропатии и эффективности лечения из-за неудовлетворительной чувствительности и воспроизводимости метода. При стойкой протеинурии (альбуминурия > 300 мг) для контроля диабетической нефропатии следует использовать суточную потерю белка или отношение белок мочи/креатинин мочи в разовой ее порции ежеквартально. Выполнению плановых тестов на альбуминурию/протеинурию должен предшествовать рутинный анализ мочи.

СКФ. При проведении амбулаторного скрининга и мониторинга достаточно использовать значения СКФ по расчетным формулам (расчетная СКФ), основанным на определении концентрации креатинина сыворотки, пола, возраста больного. СКФ необходимо контролировать не менее 1 раза в год у пациентов с 1–2-й стадией диабетической нефропатии; не менее 2 раз в год у пациентов со стойкой протеинурией. При снижении СКФ < 60 мл/мин ее контроль надо проводить не реже чем 1 раз в 3 мес для оценки темпов прогрессирования и решения вопроса о начале подготовки к диализу.

Контроль АД. Измерения АД должны проводиться так часто, как это необходимо для его адекватной коррекции. Целесообразно использовать самоконтроль, а в сомнительных случаях проводить суточное мониторирование АД. Регулярный контроль АД критичен при уже определенной диабетической нефропатии, так как является важным фактором риска и показателем эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Методы визуализации почек. Симметричное увеличение размеров и объема почек при сонографии характерно для диабетической нефропатии и также связано с более быстрым прогрессированием болезни. Визуализацию почек с применением рентгеноконтрастных препаратов следует выполнять по строгим показаниям из-за риска развития острого повреждения органа.

Оценку наличия и тяжести поражения почек при СД следует проводить в соответствии с универсальной классификацией ХБП на основе определения СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии, которые также целесообразно использовать для мониторинга течения заболевания.

Лечение

Стратегический план лечебных мероприятий определяется стадией ХБП.

Профилактика и лечение диабетической нефропатии должны быть основаны на своевременной оценке и коррекции основных факторов риска развития диабетической нефропатии — гипергликемии и артериальной гипертензии.

Цель терапии диабетической нефропатии: предупреждение ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Изменения стиля жизни

Изменения в диете — ограничение потребления поваренной соли и белка. Суточное потребление поваренной соли следует сократить до 3–5 г/сут. Ограниченное потребление белка (до 0,8 г/кг в сутки) может несколько замедлить прогрессирование диабетической нефропатии. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных белков при увеличении содержания полиненасыщенных жиров. Калорийность пищи должна составлять около 30–35 ккал/кг в сутки.

Отказ от табакокурения.

Снижение массы тела необходимо при ИМТ >27 кг/м².

Контроль гликемии

В любой стадии диабетической нефропатии необходимо добиваться индивидуального целевого уровня HbA_{1c} (6,5–7%), что позволяет снижать риск прогрессирования диабетической нефропатии при обоих типах СД. Уровень СКФ накладывает существенные ограничения на выбор перорального сахароснижающего препарата у пациентов с СД 2-го типа: при СКФ <60 мл/мин не следует использовать метформин, глибенкламид; при СКФ <30 мл/мин требуется коррекция дозы большинства препаратов, в том числе инсулина.

Контроль артериальной гипертензии

У больных диабетической нефропатией контроль артериальной гипертензии считают принципом базисной терапии. Целевые уровни АД у больных диабетической нефропатией составляют:

- ▶ систолическое <140 мм рт.ст.;
- ▶ диастолическое <80 мм рт.ст.

Препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии с любой стадией диабетической нефропатии являются средства, блокирующие РААС: ингибиторы АПФ — у больных СД 1-го типа и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — у больных СД 2-го типа. При непереносимости ингибиторов АПФ и БРА взаимозаменяемы. Препаратами второй линии являются салуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ренина; в качестве последних ступеней терапии артериальной гипертензии следует рассматривать β -блокаторы, α -блокаторы (урапидил) и препараты центрального действия. Не следует использовать дигидропиридиновые антагонисты кальция в качестве монотерапии из-за неблагоприятного влияния на гломерулярную гемодинамику, их применение ограничивается необходимостью дополнительного контроля гипертензии на фоне ингибиторов АПФ или БРА. Применение ингибиторов АПФ/БРА следует сопровождать мониторингом уровня калия сыворотки крови и контролем гиперкалиемии.

При недостаточной коррекции АД к терапии следует добавить диуретики, поскольку формирование избыточного пула натрия у пациентов с диабетической нефропатией является одним из основных факторов артериальной гипертензии и снижения эффективности ингибиторов АПФ/БРА. Тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах целесообразно использовать при СКФ >50 мл/мин, при более низких значениях СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид).

Контроль протеинурии

Снижение альбуминурии/протеинурии следует рассматривать как отдельную цель терапевтических вмешательств; основой фармакотерапии являются средства, блокирующие компоненты РААС, назначение которых также оправданно у больных с нормотензией, с учетом индивидуальной переносимости. При недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РААС, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых, в меньшей степени дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Дозы ингибиторов АПФ/БРА для достижения антипротеинурического действия существенно больше тех, которые вызывают снижение АД, поэтому титровать дозу препаратов следует, ориентируясь по уровню альбуминурии/протеинурии, вплоть до максимальной.

Клинически эффект от назначения ингибиторов АПФ следует определять по снижению ранее повышенного АД и уменьшению экскреции

белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

Коррекция дислиппротеидемии

У больных диабетической нефропатией целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП $<2,5$ ммоль/л и $<1,8$ ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Коррекция дислиппротеидемии может способствовать снижению протеинурии, темпов падения СКФ, уменьшению сосудистых событий. Статины и/или их комбинация с эзетимибом являются лечением выбора, снижая общий холестерин, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ <30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2–3 раза. Эффективный контроль протеинурии у больных диабетической нефропатией сам по себе может способствовать улучшению или стабилизации липидных нарушений.

Терапия осложнений прогрессирующей дисфункции почек включает диагностику и коррекцию анемии, метаболического ацидоза, нарушения фосфатно-кальциевого метаболизма, дисэлектролитемии.

Подготовка больных к началу ЗПТ включает психологический тренинг, обучение, информацию для родственников больных, решение вопросов трудоустройства, формирование сосудистого доступа при СКФ <25 мл/мин, а также вакцинацию против гепатита В.

ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Подагрическая нефропатия — клинический синдром, характеризующий диффузное поражение почек при подагре преимущественно в форме интерстициального нефрита с образованием почечных конкрементов. Понятие «подагрическая нефропатия» включает различные формы поражения почек, вызванные нарушением пуринового обмена и другими метаболическими и сосудистыми изменениями, свойственными подагре.

Эпидемиология

Поражение почек развивается у 30–50% больных подагрой. При стойком повышении уровня мочевой кислоты крови риск развития ХПН возрастает в 3–10 раз. У каждого четвертого больного подагрой развивается ХПН.

Этиология и патогенез

В развитии подагры играют роль как приобретенные, так и наследственные факторы (рис. 4.1). Особенно велика роль неправильного питания в сочетании с гиподинамией.



Рис. 4.1. Факторы риска развития подагрической нефропатии

Свойственные подагре метаболический синдром с резистентностью к инсулину, а также гиперфосфатемия способствуют образованию тяжелого атеросклероза почечных и коронарных артерий с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), реноваскулярной артериальной гипертензии, присоединению к уратному кальциевому нефролитиазу.

Ведущие патогенетические механизмы подагрической нефропатии связаны с повышением синтеза мочевой кислоты в организме, а также с развитием дисбаланса между процессами канальцевой секреции и реабсорбции уратов. У большинства больных подагрой выявляются нарушения тубулярной функции почек: снижение секреции, усиление различных фаз реабсорбции.

Повреждающее почки действие гиперурикозурии приводит к уратному нефролитиазу с вторичным пиелонефритом, поражению уратами интерстициальной ткани почек с развитием хронического тубулоинтерстициального нефрита, а также к ренальной ОПП за счет внутриканальцевой обструкции кристаллами мочевой кислоты (острой мочекислотной нефропатии). Гиперурикемия усиливает продукцию ренина, тромбосана и фактора пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также индуцирует атерогенную модификацию липопротеидов

очень низкой плотности. В результате развивается афферентная артериопатия с почечной артериальной гипертензией, последующим гломерулосклерозом и нефроангиосклерозом.

Клиническая картина

Выделяют три клинические формы подагрической нефропатии:

- ▶ острая мочекислая нефропатия;
- ▶ уратный нефролитиаз;
- ▶ хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

Острая мочекислая нефропатия

Внезапно появляются олигурия, тупые боли в пояснице с дизурией и макрогематурией, нередко сочетающиеся с атакой подагрического артрита, гипертоническим кризом, приступом почечной колики. Олигурия сопровождается выделением мочи красно-бурого цвета (уратная кристаллурия), при этом концентрационная способность почек относительно сохранная, экскреция натрия с мочой не увеличена. В дальнейшем олигурия быстро переходит в анурию.

Провоцирующие факторы:

- ▶ алкоголь;
- ▶ прием большого количества мясной пищи;
- ▶ дегидратация:
 - передозировка диуретиков;
 - посещение сауны;
 - интенсивная физическая нагрузка с обильным потоотделением;
- ▶ массивный распад опухоли на фоне лучевой и химиотерапии.

Уратный нефролитиаз

Характеризуется, как правило, двусторонним поражением, частыми рецидивами камнеобразования при кислотном значении pH мочи, иногда коралловидным нефролитиазом. Почечная колика сопровождается гематурией, уратной кристаллурией. Вне приступа изменения в анализах мочи могут отсутствовать. При затянувшейся почечной колике нефролитиаз может осложниться атакой вторичного пиелонефрита, пострентальной ОПП. При длительном течении приводит к гидронефротической трансформации почки, пионефрозу.

Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит

Проявляется стойким мочевым синдромом, часто сочетающимся с артериальной гипертензией. При этом протеинурия, не

превышающая 2 г/л, у половины больных и более сочетается с микрогематурией. Конкременты обычно не обнаруживаются, однако отмечаются эпизоды макрогематурии с преходящей олигурией и азотемией, провоцируемые дегидратацией. Типично раннее присоединение гипостенурии и никтурии, а также артериальной гипертензии с гломерулосклерозом.

Диагностика

Активное выявление признаков поражения почек должно проводиться как при гиперурикемии без артрита (нефропатия предшествует артриту), так и при диагностированной «суставной» подагре (нефропатия развивается на фоне артрита).

План обследования для выявления признаков поражения почек

- ▶ Выявление причин гиперурикемии;
- ▶ выявление факторов риска уратного нефролитиаза;
- ▶ гиперурикозурия (почечная экскреция мочевой кислоты за сутки);
- ▶ соотношение дневного и ночного диуреза;
- ▶ ИМТ, соотношение объем талии/объем бедер;
- ▶ контроль АД;
- ▶ определение величин урикемии;
- ▶ общий анализ мочи (относительная плотность и рН мочи, наличие белка, глюкозы, солей, мочевой осадок);
- ▶ анализ мочи по Зимницкому;
- ▶ биохимический анализ крови с обязательным определением уровня креатинина для расчета СКФ, уровня липидов, гликемии;
- ▶ УЗИ почек и мочевых путей;
- ▶ внутривенная урография (при подозрении на уролитиаз).

Лечение

Лечение острой мочекислой нефропатии проводится в соответствии с принципами лечения ОПП, вызванного острой внутриканальцевой обструкцией. При отсутствии анурии, признаков обструкции мочеточников уратами (постренальной ОПП) или двустороннего атеросклеротического стеноза почечных артерий (ишемической болезни почек) назначают консервативное лечение.

Интенсивная инфузионная терапия 400–600 мл/ч с применением изотонического раствора натрия хлорида, 4% раствора натрия

гидрокарбоната и 5% раствора Глюкозы*, 10% раствора маннитола (3–5 мл/кг в час), фуросемида (до 1,5–2 г/сут, дробными дозами), при этом целесообразно поддерживать диурез на уровне 100–200 мл/ч, а рН мочи — не менее 6,5 (для растворения уратов и выделения мочевой кислоты). Одновременно назначают аллопуринол 8 мг/кг в сутки или уратоксидазу 0,2 мг/кг в сутки внутривенно. При отсутствии эффекта от указанной терапии в течение 60 ч больного переводят на острый гемодиализ.

Лечение хронических форм подагрической нефропатии должно быть комплексным и предусматривать решение следующих задач.

- ▶ Коррекция:
 - нарушений пуринового обмена;
 - метаболического ацидоза и рН мочи;
 - гиперлипидемии;
- ▶ нормализация величины АД;
- ▶ лечение осложнений (в первую очередь хронического пиелонефрита).

Диета должна быть малокалорийная и низкоуглеводная, с включением полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к уменьшению уровня мочевой кислоты. Необходимо исключить из рациона продукты, насыщенные пуринами:

- ▶ субпродукты (сердце, почки, печень, мозги и т.д.);
- ▶ жирные сорта рыбы;
- ▶ консервированные и копченые мясные и рыбные продукты;
- ▶ острые и соленые сыры;
- ▶ красное мясо и продукты из него;
- ▶ супы на мясном, курином, рыбном, грибном бульоне;
- ▶ бобовые (чечевица, горошек, бобы, фасоль, соя);
- ▶ обильное щелочное питье (2–3 л/сут).

Пациентам, страдающим подагрой, назначают:

- ▶ для контроля артериальной гипертензии:
 - ингибиторы АПФ, БРА;
 - антагонисты кальция;
 - селективные β -адреноблокаторы;
 - петлевые диуретики;
- ▶ для коррекции гиперлипидемии:
 - статины;
 - фибраты.

Профилактика

- ▶ **Первичная:** выявление у родственников больных подагрой бессимптомной гиперурикемии и ее коррекция:
 - рациональное питание, в первую очередь в семьях, где зафиксированы случаи подагры;
 - запрещение алкоголя, особенно красных вин, шампанского;
 - профилактика:
 - ожирения;
 - артериальной гипертензии;
 - нарушений углеводного обмена;
 - адекватные физические нагрузки;
 - применение лекарственных средств, особенно способных нарушать уратный метаболизм, строго по показаниям (диуретики и др.).
- ▶ **Вторичная:**
 - раннее выявление и рациональное лечение подагры;
 - предупреждение повторных подагрических кризов.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятия «диабетическая нефропатия».
2. Перечислите факторы риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии.
3. Укажите основные патогенетические механизмы развития диабетической нефропатии.
4. Назовите стадии диабетической нефропатии и охарактеризуйте их.
5. Каковы основные клинические проявления диабетической нефропатии?
6. Составьте перечень необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования диабетической нефропатии.
7. Каковы принципы терапии диабетической нефропатии?
8. Укажите основные клинические формы подагрической нефропатии и охарактеризуйте их.
9. Перечислите методы диагностики подагрической нефропатии.
10. Какова лечебная тактика при подагрической нефропатии?
11. В чем заключается первичная и вторичная профилактика подагрической нефропатии?

Тема 5

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз — группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида.

Впервые амилоидоз был описан в XIX в. К. Рокитанским, который отметил отложение воскоподобного вещества неизвестного состава в почках, печени и селезенке и предложил название «сальная болезнь». Через 10 лет Р. Вирхов на основании сродства этого вещества к йоду и серной кислоте, что приводило к развитию коричневой окраски, предложил его близость к крахмалу и назвал это вещество амилоидом (от слова *amylum*). Однако уже через 12 лет В.Ф. Кюне и М.М. Руднев доказали, что «амилоид, скорее всего, является особым образованием, измененной белковой материей». Н.П. Кравцов в 1897 г. высказал предположение, что амилоид представляет собой соединение основного белка и хондроитин-серной кислоты. В настоящее время физико-химические свойства этого вещества достаточно хорошо изучены, при этом указано, что при разных формах амилоидоза он неоднороден.

Отличительное свойство амилоида по сравнению с другими фибриллярными протеидами стромы — способность к двойному лучепреломлению в сочетании с дихроизмом, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм). Это свойство свидетельствует о высокой упорядоченности структуры амилоида, подобно коллагену, который также обладает свойством двойного лучепреломления, однако коллаген не способен к дихроизму. Уникальные свойства амилоида связаны с обилием участков кросс- β -складчатой конформации в составе амилоидной фибриллы. Окраска тиофлавином Т, при которой определяют светло-зеленую флюоресценцию, более чувствительна, чем окраска конго красным, но менее специфична, поэтому рекомендуют применять оба этих метода для более точной диагностики амилоидоза.

Наиболее часто для гистологического подтверждения системного амилоидоза проводят биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени. Биопсия слизистого и подслизистого слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных, а биопсия почки — практически в 100% случаев. Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки, при которой выявляют амилоид AL типа в 80% случаев. К преимуществам этой процедуры, кроме информативности, относят также редкое развитие кровотечений, что позволяет использовать этот метод у больных с нарушениями свертывания крови (больные первичным AL-амилоидозом нередко имеют дефицит X фактора свертывания, при котором могут развиваться геморрагии). При подозрении на AL-тип амилоидоза рекомендуют проводить трепанобиопсию костного мозга. Подсчет плазматических клеток и окраска пунктата на амилоид позволяют не только диагностировать амилоидоз, но и дифференцировать первичный и ассоциированный с миеломой варианты AL-амилоидоза. Положительный результат исследования костного мозга на амилоид отмечают у 60% больных этим типом амилоидоза. У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид необходимо подвергать ткань, удаленную при операции декомпрессии запястного канала.

Классификация

Международная классификация болезней 10-го пересмотра базируется на клиническом принципе и не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза (табл. 5.1). По этой причине классификация МКБ-10 нередко не позволяет обосновать адекватное лечение.

Таблица 5.1. Классификация амилоидоза по МКБ-10

Код по МКБ-10	Форма амилоидоза
E85	Амилоидоз
	Исключено: болезнь Альцгеймера (G30)
E85.0	Наследственный семейный амилоидоз без нейропатии
E85.1	Нейропатический наследственный амилоидоз
E85.2	Наследственный амилоидоз неуточненный
E85.3	Вторичный системный амилоидоз
E85.4	Ограниченный амилоидоз
E85.8	Другие формы амилоидоза
E85.9	Амилоидоз неуточненный

В основу современной классификации амилоидоза (Всемирная организация здравоохранения, 2003) положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида. Современная классификация амилоидоза по ВОЗ представлена в табл. 5.2.

Таблица 5.2. Современная классификация амилоидоза по ВОЗ

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 -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях — идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического амилоидоза и др., системный старческий амилоидоз
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопротеин AI	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrP ^{Sc}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Герстманна-Штрауслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при СД 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

Согласно этой классификации, первая буква А указывает на отношение данного заболевания к амилоидозу, следующие — название основного фибриллярного белка. Кроме того, принято выделять формы амилоидоза:

- ▶ генерализованные (системные);
- ▶ локальные.

Использование иммуногистологических методов показало, что в состав амилоида входят преальбумины, глобулин, β_2 -микроглобулины и т.д. Это и определяет неоднородность амилоида и клинических проявлений болезни.

В ультраструктурном плане амилоид состоит из двух компонентов: фибрилл и палочек. Кроме того, во все формы амилоида входит Р-компонент. Образование амилоида заключается в соединении фибрилл амилоида с гликозаминогликанами ткани. Этот процесс происходит вне клеток в тесной связи с волокнами соединительной ткани — ретикулярными и коллагеновыми.

В настоящее время различают **AL-амилоид**, который чаще выявляется при первичном амилоидозе и миеломной болезни и состоит из легких цепей иммуноглобулинов (см. табл. 5.2).

Основные органы-мишени:

- ▶ сердце;
- ▶ язык (увеличен в объеме);
- ▶ нервная система;
- ▶ почки (реже).

AA-амилоид — наиболее часто встречающийся вариант отложений, которые содержатся в сыворотке крови при воспалительных процессах, ревматоидном артрите, опухолях и даже беременности.

Клиническая классификация амилоидоза с учетом стадии развития болезни, фазы клинических проявлений и течения процесса наиболее применима к вторичной форме амилоидоза (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Клиническая классификация AA-амилоидоза с поражением почек

Стадия	Фаза	Течение
Начальная. Клинических проявлений. Терминальная	Протеинурическая. Нефротическая. Отечно-протеинурическая. Гипертоническая (редко) ХПН	Медленно прогрессирующее. Быстро прогрессирующее. Рецидивирующее

Этиология и патогенез

В настоящее время амилоидоз рассматривают как полиэтиологический процесс, учитывая многочисленность молекулярных механизмов амилоидогенеза.

Патогенез амилоидоза достаточно сложный и неоднотипный для всех форм заболевания. Выделяют несколько основных механизмов, приводящих к развитию данной патологии.

Диспротеинемия — резкое нарушение белкового обмена и изменение соотношения отдельных фракций, в частности появление аномальных белков — парапротеинов.

Биохимические и иммунологические сдвиги (в частности, изменение уровня интерлейкина-1) происходят перед развитием амилоидоза.

Значимость отдельных факторов в развитии амилоидоза меняется в зависимости от вида заболевания. Наиболее полно изучены причины развития вторичного **AA-амилоидоза**.

AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA — острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине **AA-амилоидоз** называют также реактивным или вторичным. Любое хроническое воспалительное заболевание может рассматриваться как фактор риска **AA-амилоидоза**. Среди маркеров острой фазы воспаления наиболее практически приемлемым показателем считают уровень С-реактивного белка, уровень которого коррелирует с продукцией SAA. Однако для оценки риска амилоидоза и интенсивности образования амилоида предпочтительно определять уровень SAA.

Клинические формы **AL-амилоидоза** обусловлены единым этиологическим фактором — В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге. Предшественниками **AL-амилоида** служат легкие цепи (light chains) моноклонального иммуноглобулина.

Особняком стоит амилоидоз, развивающийся при гемодиализе, — $A\beta_2M$. Считается, что решающую роль в его развитии имеет накопление избытка β_2 -микроглобулина и его ферментов. β_2 -Микроглобулин — полипептид, синтезирующийся в макрофагах и лейкоцитах под воздействием интерлейкина-1. Поступая в периферическую кровь, у здоровых людей он выводится почками. При почечной недостаточности его концентрация увеличивается в сотни раз. При проведении гемодиализа синтез β_2 -микроглобулина увеличивается во много раз, чему способствует плохая биосовместимость мембран.

Клиническая картина

Поражение почек — ведущий клинический признак AA- и AL-амилоидоза. При AA-амилоидозе почки бывают вовлечены в патологический процесс практически у всех больных.

Клинически поражение почек манифестирует изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий:

- ▶ протеинурическая;
- ▶ нефротическая;
- ▶ ХПН.

Иногда возможно развитие ХПН без предшествующего нефротического синдрома.

При AL-амилоидозе стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчетливо.

К особенностям амилоидоза почек относят редкое развитие гематурии и лейкоцитурии, а также артериальной гипертензии. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании ХПН.

Вторичный AA-амилоидоз встречается наиболее часто. Клиническая картина меняется в зависимости от стадии процесса (см. табл. 5.3).

- ▶ **1-я стадия** заболевания — протеинурическая. Больной предъявляет жалобы только по поводу основного заболевания. Периодически в анализах мочи выявляется протеинурия, которая может нарастать, а затем вновь уменьшаться или вообще исчезать. Характерно усиление протеинурии после различных перегрузок или простудных заболеваний. Это объясняется включением в кровоток пораженных клубочков. Функция почек при этом не изменяется. При объективном обследовании не находят никаких симптомов, характерных для заболевания почек. Важно отметить, что в этот период болезни отеки обычно отсутствуют. Артериальное давление также не изменено.
- ▶ **2-я стадия** болезни характеризуется типичными симптомами, свойственными амилоидозу. В частности, именно в этот период у больных появляются отеки. Сначала они возникают эпизодически, а затем становятся постоянными. Локализуются на лице и туловище, достаточно быстро становятся массивными, позднее выявляется скопление жидкости в полостях. В этот период у больных диагностируется развернутый нефротический синдром. При объективном обследовании, кроме отеков, наблюдается выраженная бледность кожных покровов. Вследствие отечного синдрома лицо бывает амимично. Артериальное давление нормальное или сниженное. Размеры сердца обычно несколько увеличены. При выраженном отложении амилоида в почках артериальное давление может повышаться, что является проявлением поражения

клубочков. В этот период практически у всех больных отмечается увеличение печени и селезенки. Диурез сохраняется.

- ▶ **Терминальная стадия** амилоидоза характеризуется развитием азотемии и появлением признаков интоксикации. Симптоматика зависит от степени азотемии. Отеки при этом сохраняются, хотя несколько уменьшаются. Пациенты жалуются на жажду. Из-за уремической интоксикации появляется рвота, часто бывают поносы. При объективном обследовании выявляются признаки сердечной недостаточности (тахикардия, одышка). Артериальное давление имеет тенденцию к повышению, что связано с тотальным поражением почечной паренхимы и сосудов. Отмечается увеличение почек и селезенки.

Течение АА-амилоидоза в значительной мере зависит от основного заболевания. В большинстве случаев болезнь медленно прогрессирует. Возможно и бурное течение. Это главным образом обусловлено прогрессированием основного заболевания.

Заболевание длится от 2 до 10 лет, наиболее длительный — первый, протеинурический период болезни, когда возможно добиться замедления течения процесса. Продолжительность 2-й стадии около года, после чего развивается почечная недостаточность.

Заболевания, предрасполагающие к развитию АА-амилоидоза, следующие.

- ▶ **Хронические воспалительные заболевания:**
 - ревматоидный артрит;
 - анкилозирующий спондилит;
 - синдром Шегрена;
 - синдром Рейтера;
 - болезнь Уиппла;
 - воспаление кишечника;
 - системная красная волчанка (редко).
- ▶ **Хронические инфекционные болезни:**
 - туберкулез;
 - остеомиелит;
 - бронхоэктазы легких;
 - лепра;
 - сифилис;
 - злоупотребление героином с хроническим нагноением.
- ▶ **Опухоли:**
 - множественная миелома;
 - лимфогранулема;

- рак почки;
- рак (медулярный) щитовидной железы;
- макроглобулинемия Вальденстрема.

В России иногда выявляются случаи **периодической болезни** (относится к АА-амилоидозу). Заболевание носит наследственный характер. Характеризуется рецидивирующими болями в животе, грудной клетке, суставах. В последующем выявляется протеинурия, которая быстро нарастает, и через несколько месяцев (реже — лет) развивается почечная недостаточность.

Для **AL-амилоидоза** характерно генерализованное поражение, что обуславливает тяжелую и разнообразную клиническую картину. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, обычно в пожилом возрасте. Первые симптомы, как правило, — прогрессирующая слабость и быстрая утомляемость. Позднее присоединяются разнообразные жалобы, обусловленные вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем.

▶ **Дыхательная система.**

- Осиплость голоса или изменение его тембра вследствие отложения амилоида в голосовых связках.
- Кашель и одышка вследствие отложения амилоида в альвеолярных перегородках и стенках сосудов.

▶ **Сердечно-сосудистая система.**

- Рестриктивная кардиопатия развивается в результате замещения миокарда амилоидными массами. Клинически определяют кардиомегалию, рано развивается сердечная недостаточность. Особенностью сердечной недостаточности при первичном амилоидозе служит ее рефрактерность к терапии.
- Нарушения ритма и проводимости (мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия и др.).
- Развитие инфаркта миокарда возможно вследствие отложения амилоида в коронарных артериях.
- Ортостатическая артериальная гипотензия служит серьезным патологическим признаком при AL-амилоидозе.
- Амилоидные отложения в клапанных структурах имитируют картину клапанного порока.

▶ **Пищеварительная система.**

- Язык при осмотре красный или сине-багровый, покрыт трещинами и язвами. Сбоку видны пролежни, связанные с давлением зубов. Типично резкое увеличение языка в объеме, в результате

чего он не помещается в полости рта. Речь при этом резко нарушается, то есть развивается дизартрия, а также затруднение глотания и резко усиливается слюноотделение.

- Амилоидное поражение пищевода проявляется преимущественно дисфагией.
 - Поражение желудка и кишечника может проявляться изъязвлениями и перфорацией их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоидных масс.
 - Тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания, а также истинный синдром нарушенного всасывания — частые желудочно-кишечные проявления AL-амилоидоза.
 - Поражение печени — характерно небольшое увеличение печени и 3–4-кратное повышение γ -глутамилпептидазы и щелочной фосфатазы.
 - Увеличение селезенки, обусловленное амилоидным поражением, возникает у большинства пациентов и обычно сопутствует увеличению печени. Спленомегалия может сопровождаться функциональным гипоспленизмом.
- ▶ **Нервная система** — признаки поражения периферических нервных окончаний:
- скованность во всем теле;
 - затруднение движений;
 - парестезии;
 - онемение кончиков пальцев.
- ▶ **Поражение кожи:**
- параорбитальные геморрагии;
 - папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания;
 - индурация кожи, аналогичная склеродермической;
 - нарушения пигментации;
 - алопеция;
 - трофические нарушения.
- ▶ **Мышечная система:**
- ▶ псевдогипертрофия (гипертрофированный мышечный рельеф при значительном снижении мышечной силы) или атрофия мышц;
 - ▶ мышечные боли вследствие отложения амилоида в мышцах.
- ▶ **Другие органы и системы.** В настоящее время описаны:
- поражения щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза;

- поражение экзокринных желез, приводящее к возникновению сухого синдрома;
- лимфаденопатия.

Диагностика

1. **Общий анализ крови** (повышение СОЭ).
2. **Общий анализ мочи** (протеинурия разной степени выраженности).
3. **Биохимический анализ крови** (диспротеинемия и другие изменения, характерные для поражения вовлеченных в патологический процесс органов и систем).
4. **Суточная потеря белка.**
5. **Анализ мочи по Нечипоренко** (с целью дифференциальной диагностики).
6. **УЗИ почек** (в начальной стадии почки не изменены, при наличии нефротического синдрома они могут быть увеличены, с округлыми пирамидами).
7. **ЭКГ** (основным признаком AL-амилоидоза сердца бывает снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*).
8. **Рентгенография легких** (рентгенологическая картина при AL-амилоидозе легких неспецифична).
9. **Биопсия слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени с последующей морфологической диагностикой.** Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожно-жировой клетчатки. К преимуществам данной процедуры, кроме информативности, относят также редкость развития кровотечений, что позволяет использовать этот метод у больных с нарушениями свертывания крови.

Клинические рекомендации (2016)

- ▶ Диагностика амилоидоза с учетом клинической картины основывается на результатах морфологического исследования.
- ▶ С целью выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго красный и последующей микроскопией в поляризованном свете.
- ▶ Окончательный диагноз амилоидоза устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете.
- ▶ Для более точной диагностики амилоидоза применяют также метод окраски тиюфлавином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида.

- ▶ При системном амилоидозе результативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). Наиболее эффективна биопсия пораженного органа.
- ▶ При системном амилоидозе для диагностики амилоидного поражения органа нет необходимости проводить биопсию этого органа у больных с ранее верифицированным диагнозом амилоидоза по результатам биопсии другого органа. Однако точная диагностика возможна только с помощью морфологического исследования.
- ▶ Наиболее типичное проявление амилоидоза почек — протеинурия более 0,5 г/сут, чаще нефротического уровня. Иногда, при множественной миеломе, важное значение приобретает иммунохимическое электрофоретическое исследование мочи для отличия альбуминурии в рамках амилоидоза и протеинурии переполнения (наличие в моче белка Бенс-Джонса, реакция термореципитации белка Бенс-Джонса не обладает достаточной информативностью). Для установления связи протеинурии с амилоидозом необходимо также исключить протеинурию, связанную с диабетической нефропатией и гипертонической почкой.
- ▶ Характерное проявление амилоидоза сердца — низкая амплитуда желудочковых комплексов на ЭКГ (менее 5 мм в отведениях от конечностей). Патологические Q-зубцы у больных амилоидозом нередко псевдоинфарктные (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения, обусловленные ИБС), однако при значительном амилоидозе коронарных артерий возможны и истинные инфаркты миокарда.
- ▶ Наиболее четким указанием на амилоидоз сердца считают утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12 мм при УЗИ, особенно когда эти изменения сочетаются с низкоамплитудной ЭКГ. Вместе с тем важно исключить истинную гипертрофию миокарда левого желудочка при наличии у пациента потенциальных причин для ее возникновения (артериальная гипертензия и др.).
- ▶ Рестриктивные нарушения диастолической функции и снижение фракции выброса не являются ранними проявлениями амилоидоза сердца, но характеризуют амилоидную кардиопатию в дальнейшем.
- ▶ Применение МРТ с гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда и, хотя не является специфическим признаком амилоидоза сердца, может

использоваться в качестве дополнительного его предиктора, в особенности у больных с моноорганным кардиальным амилоидозом. Не обладают специфичностью в отношении только амилоидоза и высокие уровни тропонинов и N-концевого пробелка мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP).

- ▶ Утолщение свободной стенки правого желудочка у пациентов без легочной и артериальной гипертензии указывает на высокую вероятность инфильтративного поражения миокарда правого желудочка, при моноорганном кардиальном амилоидозе таким пациентам может быть рекомендована биопсия миокарда.
- ▶ Признаком амилоидоза печени считают ее увеличение. С высокой специфичностью можно диагностировать амилоидоз печени у больных системным амилоидозом с гепатомегалией более 15 см по данным КТ. У больных амилоидозом обычно выявляют также холестаза (повышение щелочной фосфатазы и/или гамма-глутамил-пептидазы в 1,5 раза по сравнению с нормой). Ложная диагностика амилоидоза печени возможна у больных с тяжелой застойной правожелудочковой недостаточностью.
- ▶ Диагностика периферической амилоидной полинейропатии основывается в первую очередь на клинической оценке неврологических проявлений — обычно выявляют различные нарушения чувствительности. Из-за поражения преимущественно мелких немиелинизированных волокон электромиография и исследование скорости проведения нервного импульса обычно неинформативны для ранней диагностики амилоидной полинейропатии.
- ▶ Поражение вегетативной нервной системы чаще всего проявляется ортостатической гипотензией разной степени тяжести. Однако систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. может быть обусловлено низким сердечным выбросом у больных с сердечной недостаточностью или гиповолемией у больных с тяжелым нефротическим синдромом. Другие частые проявления поражения вегетативной нервной системы — моторная диарея и дисфункции мочевого пузыря.
- ▶ Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки желудочно-кишечного тракта возникает редко, такую диарею трудно дифференцировать от моторной диареи при поражении вегетативной нервной системы. Наиболее надежный метод выявления поражений ЖКТ при амилоидозе — морфологическое исследование. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов ЖКТ еще

не считают критерием поражения ЖКТ. Необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника.

- ▶ Нодулярный легочный и трахеобронхиальный амилоидоз — в большинстве случаев проявления локального AL-амилоидоза. Для системного AL-амилоидоза характерно обнаружение диффузного интерстициального легочного амилоидоза. В связи с редким развитием дыхательной недостаточности обычно не возникает необходимости морфологической верификации легочного амилоидоза. Наиболее информативным методом клинического выявления амилоидоза легких служит компьютерная томография. Однако затруднения возникают при дифференцировке амилоидоза легких от поражения вследствие застойной сердечной недостаточности.
- ▶ Самостоятельное значение имеет констатация амилоидоза плевры, который проявляется рецидивирующим плевральным выпотом, не зависящим от эффективности лечения отеочного синдрома, обусловленного сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом. При амилоидном поражении плевры жидкость, полученная во время пункции плевральной полости, нередко содержит примесь крови. При амилоидозе плевры эвакуации плеврального выпота, как правило, неэффективны из-за нового быстрого его накопления.
- ▶ Поражение мягких тканей характерно для AL-амилоидоза. При этом амилоидная макроглоссия с инфильтрацией дна ротовой полости, периорбитальная пурпура (и кожные геморрагии на теле) патогномичны для этого типа амилоидоза. Возможны также псевдогипертрофия скелетных мышц (с развитием мышечной слабости), лимфаденопатия, амилоидоз височной артерии.
- ▶ Для оценки тяжести состояния пациентов и риска быстрого прогрессирования амилоидоза целесообразно перечисление в диагнозе пораженных органов, в особенности амилоидоза сердца. Важный показатель тяжести состояния пациентов с AL-амилоидозом — разница в содержании свободных легких цепей иммуноглобулинов более 180 мг/л, установленная методом Freelite. Признаки прогрессирования амилоидоза следующие.
 - Сердца:
 - дальнейшее утолщение миокарда (на 2 мм и более);
 - увеличение класса сердечной недостаточности;
 - снижение фракции выброса на 10% и более;

- уровни NT-proBNP (в особенности более 1800 нг/л), а также тропонинов (тропонин Т более 0,025 нг/мл) считают наиболее информативными показателями тяжести амилоидоза сердца;
 - почек:
 - увеличение протеинурии (на 50% исходного уровня, как правило, на 1 г/сут и более);
 - повышение уровня креатинина сыворотки крови (на 25% и более исходного);
 - печени — повышение уровня щелочной фосфатазы на 50% исходного;
 - периферической нервной системы — прогрессирование полинейропатии устанавливаются по результатам электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса (изменения возникают на поздних стадиях полинейропатии).
- ▶ Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только обнаружение, но и обязательное типирование амилоида, поскольку от типа амилоида зависит тактика лечения.
- Проба с перманганатом калия часто применяется для типирования. При обработке окрашенных конго красным препаратов 5% раствором перманганата калия AA-тип амилоида теряет окраску, тогда как AL-тип сохраняет ее.
 - Щелочной гуанидин используют для более точной дифференцировки AA- и AL-типов амилоидоза: после добавления щелочного гуанидина AA-амилоид быстро теряет конгофилию, в то время как конгофилия AL-амилоида длительно сохраняется. Однако окрасочные методы не всегда позволяют установить тип.
 - Иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легкие цепи иммуноглобулинов, транстиретина и β_2 -микроглобулина) — наиболее эффективный метод типирования амилоида. Однако иммуногистохимическое исследование не обладает абсолютной эффективностью, и в редких случаях целесообразно применение методов протеомного анализа амилоидов.
 - Трепанобиопсия костного мозга рекомендуется при подозрении на AL-амилоидоз. Подсчет плазматических клеток и окраска пунктата на амилоид позволяют не только диагностировать амилоидоз, но и дифференцировать первичный и ассоциированный с миеломой варианты AL-амилоидоза.

Лечение

Целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение количества белков-предшественников (или, если возможно, — удаление) для замедления или приостановки прогрессирования заболевания. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение агрессивных методов лечения. Критерии эффективности лечения:

- ▶ клинические:
 - стабилизация или восстановление функций жизненно важных органов;
 - предотвращение функциональных нарушений;
 - увеличение продолжительности жизни больных;
- ▶ морфологический — уменьшение отложений амилоида в тканях.

Лечение АА-амилоидоза

Цель терапии вторичного амилоидоза — подавление продукции белка-предшественника SAA, чего достигают лечением хронического воспаления. Особое значение в настоящее время придают лечению ревматоидного артрита, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. Базисная терапия ревматоидного артрита цитостатическими лекарственными средствами — метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом, назначаемая на длительный срок (более 12 мес), уменьшает вероятность развития амилоидоза. У пациентов с уже развившимся амилоидозом лечение цитостатиками позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления поражения почек, способствуя:

- ▶ снижению протеинурии;
- ▶ купированию нефротического синдрома;
- ▶ стабилизации функций почек.

Средством выбора для лечения АА-амилоидоза при периодической болезни служит колхицин. При его постоянном приеме можно полностью прекратить рецидивирование приступов у большинства больных и затормозить у них развитие амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный, возможно, пожизненный прием колхицина в дозе 1,8–2 мг/сут приводит к ремиссии. Антиамилоидный эффект колхицина основан на его способности в эксперименте подавлять острофазовый синтез белка-предшественника SAA, блокировать образование амилоид-ускоряющего фактора и тормозить образование фибрилл амилоида.

Кроме колхицина, при АА-амилоидозе применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений. Необходимо его использование в высоких дозах (не менее 10 г/сут), что ограничено из-за крайне неприятного запаха, исходящего при его приеме.

Современным препаратом, направленным на резорбцию амилоида, является фибриллекс[®], его применение оправдано в качестве дополнения к основной терапии предрасполагающего заболевания или к лечению колхицином.

Лечение AL-амилоидоза

При AL-амилоидозе целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. Этого достигают при назначении мелфалана в сочетании с преднизолоном, более эффективно сочетание мелфалана с дексаметазоном в большой дозе. Однако длительное (не менее 12 мес) лечение можно провести не всем больным, поскольку прогрессирование болезни может опережать достижение положительного эффекта мелфалана. Мелфалан обладает миелотоксическими свойствами, приводя к развитию острого лейкоза или миелодисплазии. В последние годы подтверждена эффективность ингибитора протеасом бортезомиба (Велкейд[®]). Основное преимущество бортезомиба связано с возможностью достижения быстрой гематологической ремиссии. По мере достижения ремиссии у некоторых больных применяют химиотерапию высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками.

Благодаря возможности получения быстрого гематологического ответа **терапией первой линии** считают комбинированные схемы.

1. Бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно или подкожно 1, 5, 8 и 11-й дни, мелфалан 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й дни внутрь, дексаметазон 20 мг/сут 1, 5, 8 и 11-й дни внутрь. При планировании в дальнейшем химиотерапии высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками мелфалан в составе схемы с бортезомибом заменяют на циклофосфамид (Циклофосфан[®]) 400 мг внутривенно капельно в 1, 8, 12-й дни. Курсы бортезомиб-содержащей терапии проводят каждые 4 нед, всего 8 курсов. Терапия сопровождения: омега-3, низкомолекулярные гепарины (для профилактики тромбозов при назначении больших доз дексаметазона), при наличии показаний — антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир.
2. Мелфалан (внутри 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й день) — дексаметазон (внутри 20 мг/сут с 1-го по 4-й, с 9-го по 12-й и с 17-го по 21-й

день) каждые 4–6 нед. Основной недостаток этой схемы — медленное формирование гематологического ответа, что делает ее менее перспективной у больных с высоким риском быстрого прогрессирования амилоидоза. Терапия сопровождения: омепразол, низкомолекулярные гепарины, при наличии показаний — антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир.

3. У тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью применяют схему мелфалан внутрь 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й день; преднизолон 0,8 мг/кг с 1-го по 7-й день с последующей постепенной отменой. Однако эффективность этой схемы ограничена.

Симптоматическая терапия представляет существенные трудности. Назначение больших доз салуретиков лимитировано ортостатической гипотензией и нефротическим синдромом. В связи с возможностью аккумуляции амилоидом токсичной дозы и развития парадоксальных реакций пациентам при амилоидозе:

- ▶ противопоказаны:
 - сердечные гликозиды;
 - недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов;
- ▶ с осторожностью назначают:
 - β -блокаторы;
 - ингибиторы АПФ.

Для лечения ортостатической гипотензии рекомендуют подбор дозы минералокортикоидов или глюкокортикоидов для постоянного приема, однако это создает риск декомпенсации сердечной недостаточности.

Для контроля кишечной моторики высокую эффективность показали пролонгированные препараты соматостатина (октреотид) 20 мг 1 раз в месяц.

Заместительная почечная терапия. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, поскольку:

- ▶ нет необходимости в постоянном сосудистом доступе;
- ▶ меньше риск артериальной гипотензии во время процедуры диализа.

Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах амилоидоза. Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ.

Контрольные вопросы

1. Приведите современную классификацию амилоидоза по ВОЗ.
2. Укажите основные патогенетические механизмы развития АА- и AL-амилоидоза.
3. Перечислите основные группы заболеваний, предрасполагающие к развитию вторичного амилоидоза, и приведите примеры.
4. Перечислите клинические стадии амилоидоза и охарактеризуйте их.
5. Охарактеризуйте клиническую картину AL-амилоидоза.
6. Составьте перечень лабораторно-инструментальных методов исследования амилоидоза и обоснуйте их необходимость.
7. В чем заключается основной принцип лечения АА-амилоидоза?
8. Перечислите возможные схемы лечения AL-амилоидоза.
9. Назовите показания к заместительной почечной терапии.

Тема 6

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Эта группа заболеваний характеризуется первичным поражением клубочкового аппарата почек, как структурным (воспаление, клеточная пролиферация, утолщение базальной мембраны, фиброз, нарушение структуры эпителиальных клеток), так и функциональным (повышенная проницаемость — причина протеинурии и гематурии клубочкового происхождения).

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

Класс XIV: Болезни мочеполовой системы

Блок N00—N08: Гломерулярные болезни.

- ▶ **N00.3.** Острый нефритический синдром — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N01.3.** Быстро прогрессирующий нефритический синдром — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N02.3.** Рецидивирующая и устойчивая гематурия — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N03.3.** Хронический нефритический синдром — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N04.3.** Нефритический синдром — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N05.3.** Нефритический синдром неуточненный — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N06.3.** Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.
- ▶ **N07.3.** Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, — диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.

Гломерулонефрит (ГН) — генетически обусловленное иммуно-опосредованное воспаление с преимущественным исходным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющийся почечными и/или внепочечными симптомами.

Первые системные клинико-морфологические представления о гломерулонефрите сложились на рубеже XIX—XX столетий благодаря работам Р. Брайта (1827), В. Фольгарда и Т. Фара (1914), С.П. Боткина и его учеников.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) как диффузное паренхиматозное воспаление ткани почек характеризовался по В. Фольгарду обязательным повышением кровяного давления, а также тремя стадиями в своем течении: острой и хронической без почечной недостаточности и, наконец, конечной стадией с почечной недостаточностью.

Работы Говертса, Герарда, Руби и других показали сложные взаимоотношения клубочковых и канальцевых поражений, изменений почечного кровотока в патогенезе ХГН. В 1949 г. Руби, используя современный метод клиренса, смог непосредственно обнаружить увеличенный кровоток в почках при нефрите у человека. В работах Б. Шикка и К. фон Пиркета подчеркивался аллергический генез нефрита. М. Масуги в 1934 г. удалось иммунологическим путем создать экспериментальную модель гломерулонефрита, которую долгие годы считали полностью идентичной нефриту у человека. В настоящее время все разновидности экспериментального нефрита относят к анти-телным, а удовлетворительная иммунокомплексная модель до сих пор не создана.

В 1950 г. А. Кунс и М. Каплан создали метод обнаружения антигенов и антител с помощью маркировки флюоресцентными красителями, а Ланге с соавторами обнаружили антигены стрептококков на базальной мембране клубочков.

В развитие современной нефрологии значительный вклад внесли Ч. Камерон, П. Кинкайд-Смит, а также Е.М. Тареев, И.Е. Тареева, В.В. Серов, М.Я. Ратнер, С.И. Рябов и другие отечественные ученые.

ЭТИОЛОГИЯ

Происхождение и характер антигенов при гломерулонефритах представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Происхождение и характер антигенов при гломерулонефритах

Происхождение	Характер антигенов
Экзогенные	Бактериальные: стрептококки, клебсиеллы, пневмококки, сальмонеллы и др.
	Вирусные: респираторные (аденовирусы, парагриппозные, гриппозные), Коксаки, инфекционного паротита, вирусного гепатита, геморрагической лихорадки Денге, кори, краснухи, ВИЧ, ЕСНО
	Паразитарные: малярия, токсоплазмоз, шистосомоз и др.
	Сыворотки, вакцины, γ -глобулин, любые лекарственные средства
	Пищевые продукты, пыльца растений
Эндогенные	Специфические клеточные (тканевые): опухолевые (особенно рак бронха, гипернефрома); алкогольный гиалин из гепатоцитов при алкогольном гепатите и циррозе печени
Неустановленные	Неустановленные: нефропатия беременных, системные васкулиты

КЛАССИФИКАЦИЯ

Первая классификация болезней почек была предложена Р. Брайтом в начале прошлого века. Из всех болезней Брайт выделил только те заболевания почек, при которых наблюдаются протеинурия, отеки и гипертрофия сердца. В начале нынешнего столетия клиницист Фольгард и патологоанатом Фар разделили **болезнь Брайта**, как ее именовали прежде, на три большие группы:

- ▶ нефриты;
- ▶ нефрозы;
- ▶ нефросклерозы.

Однако и эта классификация, несмотря на то что просуществовала почти полстолетия, не может в полной мере удовлетворить запросы современной науки о болезнях почек — нефрологии.

Появление в середине 1950-х гг. **чрескожной почечной биопсии** позволило исследовать морфологически патологические процессы, происходящие в почках в динамике, что значительно улучшило знания о почечных заболеваниях. До этого изучались почки у умерших людей, у которых все изменения резко выражены и в основном характерны для конечной стадии заболевания.

Электронная микроскопия позволила увидеть неопределяемые при световой микроскопии нарушения.

Иммунофлюоресцентные исследования доказали, что многие гломерулярные заболевания развиваются в результате иммунологических реакций (то есть из-за накопления антител либо иммунных комплексов). Таким образом, в настоящее время, благодаря современным методам клинического, иммунологического, биохимического и морфологического исследований, особенно при изучении биоптатов почек, получены принципиально новые данные о сущности, патогенезе и морфологии многих заболеваний почек.

Современная классификация первичного гломерулонефрита базируется на особенностях морфологической картины, подробно представленной в учебном пособии под редакцией Е.М. Шилова (2008).

- ▶ **Пролиферативные формы гломерулонефрита.**
 1. Острый диффузный пролиферативный ГН.
 2. Экстракапиллярный (ГН с «полулуниями»):
 - с иммунными отложениями (анти-БМК, иммунокомплексный);
 - «малоиммунный».
 3. Мезангиопролиферативный ГН (МПГН).
 4. IgA-нефропатия.
 5. Мезангиокапиллярный ГН (объединяет черты обеих групп).
- ▶ **Непролиферативные формы.**
 1. Болезнь минимальных изменений.
 2. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).
 3. Мембранозный ГН.

Клинические формы хронического гломерулонефрита по И.Е. Тареевой (1995)

1. **Злокачественный подострый экстракапиллярный быстро прогрессирующий гломерулонефрит** (4% случаев ХГН). Заболевание характеризуется достаточно четким клинико-морфологическим синдромом. Может начинаться как ОГН (постстрептококковый ГН). Через 7–15 дней развиваются массивные отеки типа анасарки. Протеинурия достигает 10–30%. Тяжелая гипопроteinемия и гиперхолестеринемия. В первые 2–4 нед заболевания развиваются гиперазотемия и гипостенурия. Тяжелая артериальная гипертензия, которая не корригируется и может привести к отслойке сетчатки глаз. Заболевание приводит к прогрессирующей гибели нефронов, заканчивается полным запустеванием клубочков

с развитием ХПН через 6–12 мес, больные редко доживают до 1,5 года. Данный нефрит можно заподозрить в тех случаях, когда на 4–6-й неделе остро начавшегося нефрита уменьшается относительная плотность мочи (гипостенурия), повышаются креатинин крови и холестерин, а АД достигает высоких значений и не контролируется. Причины этой формы неизвестны. Развивается чаще после переохлаждения. ГН патогенетически неоднороден, может быть связан с образованием специфических антител к БМ и иммунных комплексов. Течение этой формы неблагоприятное. Патогенетическая терапия эффекта не дает.

II. Смешанный ГН (псевдонефроз, классический Брайтов нефрит, нефрозо-нефрит). Протекает с отеками и повышением АД. Эту форму впервые описал Р. Брайт. Неблагоприятная форма заболевания, пациенты живут около трех лет, затем развивается уремия. По злокачественности занимает 2-е место после злокачественного подострого экстракапиллярного быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

III. Нефротический ГН — липоидный нефроз. В клинической картине преобладает нефротический синдром.

IV. Гипертонический ГН — васкулярная форма. Протекает длительно, много лет, с повышением АД и небольшими изменениями в моче.

V. Латентная форма. Только незначительные изменения в моче, без повышения АД и отеков.

VI. Гематурическая форма, или болезнь Берже. В патогенезе образования антител класса иммуноглобулинов А, G к БМК. Заболевание развивается у детей от 3–16 лет, чаще у мальчиков. Этиология неизвестна. Клинически характеризуется рецидивирующей гематурией. Гематурия может сочетаться с протеинурией. Заболевание протекает волнообразно. К 16–17 годам заболевание чаще самоизлечивается. Единственный нефрит с излечением. Уремия развивается редко.

ПАТОГЕНЕЗ

Огромный вклад в изучение патогенеза гломерулонефрита внесли такие ученые, как Е.М. Тареев (1983), Б.И. Шулутко (1993), Е.М. Шиллов (2000), В.Т. Долгих (1998), Х.М. Хайтов и соавт. (2000).

Повреждения клубочков могут иметь механизмы:

- ▶ иммунные;
- ▶ неиммунные.

Иммунное повреждение наблюдается при большинстве гломерулярных заболеваний почек. Общая схема патогенеза представлена Б.И. Шулутко (1993) (рис. 6.1).

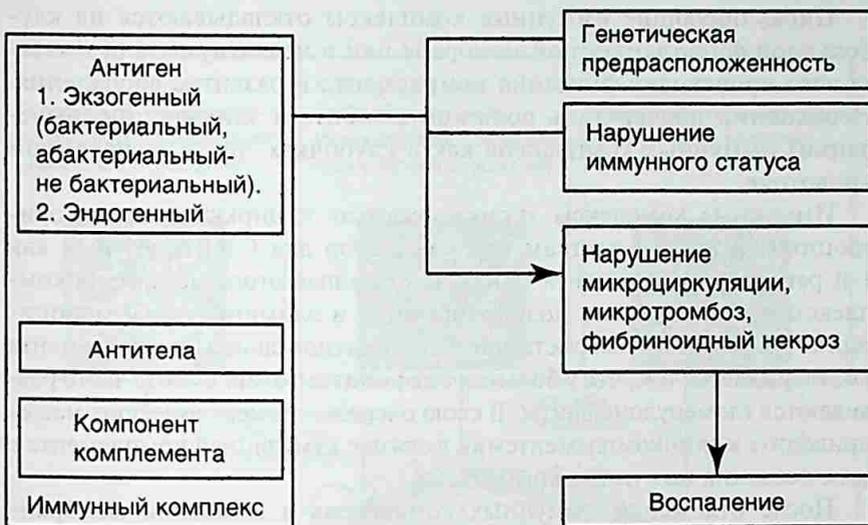


Рис. 6.1. Патогенез гломерулонефритов (Шулутко Б.И., 1993) [14]

Существует два механизма такого повреждения:

- ▶ действие нефротоксичных антител, в основном против базальной мембраны клубочков (анти-БМК антитела);
- ▶ отложение иммунных комплексов.

Нефротоксичные антитела. В настоящее время установлено, что в реакции антител против антигенов на клубочковой фильтрационной мембране принимают участие два типа нефротоксичных антител:

- ▶ антитела против базальной мембраны (анти-БМК антитела);
- ▶ антитела против не-БМК антигенов.

Противомембранная болезнь наблюдается в основном у молодых мужчин. Обычно она проявляется быстро нарастающей почечной недостаточностью. Иногда у больных могут быть гематурия и протеинурия или нефротический синдром.

Фильтрационные структуры клубочка содержат также и другие антигены, против которых могут реагировать антитела.

Отложение иммунных комплексов. Почка — один из путей, через который в норме выводятся из организма иммунные комплексы. Клубочки подвержены накоплению иммунных комплексов, так как через них фильтруется большое количество крови.

Циркулирующие иммунные комплексы откладываются на клубочковой фильтрационной мембране или в мезангиуме, в результате чего происходит фиксация комплемента и развитие воспаления. Необходимо подчеркнуть роль комплемента в элиминации (выведении) иммунных комплексов как в клубочках, так и в системном кровотоке.

Иммунные комплексы «приклеиваются» к циркулирующим эритроцитам и другим клеткам через рецептор для С3b, известный как 1-й рецептор комплемента (CR1). С помощью этого механизма комплексы в последующем модифицируются и элиминируются моноцитарно-макрофагальной системой. Это защитное свойство комплемента подтверждается тем, что у больных с дефицитом комплемента часто развиваются гломерулонефриты. В свою очередь, гломерулонефрит может приводить к гипокомплементемии в связи с кумуляцией комплемента в зоне оседания иммунных комплексов.

После отложения иммунных комплексов в базальной мембране происходит высвобождение вазоактивных и цитотоксичных веществ. Эти вещества — медиаторы острого воспаления, которые повреждают базальную мембрану.

Гломерулонефриты в настоящее время делят на:

- ▶ постинфекционный (острый диффузный пролиферативный);
- ▶ быстро прогрессирующий злокачественный (подострый);
- ▶ хронический.

Основные типы повреждения клубочка схематически представлены на рис. 6.2.

- ▶ А. Повреждение анти-БМК антителами, при этом наблюдается линейный тип отложения антител при иммунофлюоресценции.
- ▶ Б. Повреждение не-БМК антителами, при этом наблюдается гранулярный тип отложения антител.

- ▶ В. Повреждение в результате отложения иммунных комплексов, при этом также обнаруживается гранулярный тип отложения.

Во всех случаях происходит активация комплекса антиген-антитело с развитием повреждения клубочка (рис. 6.3).

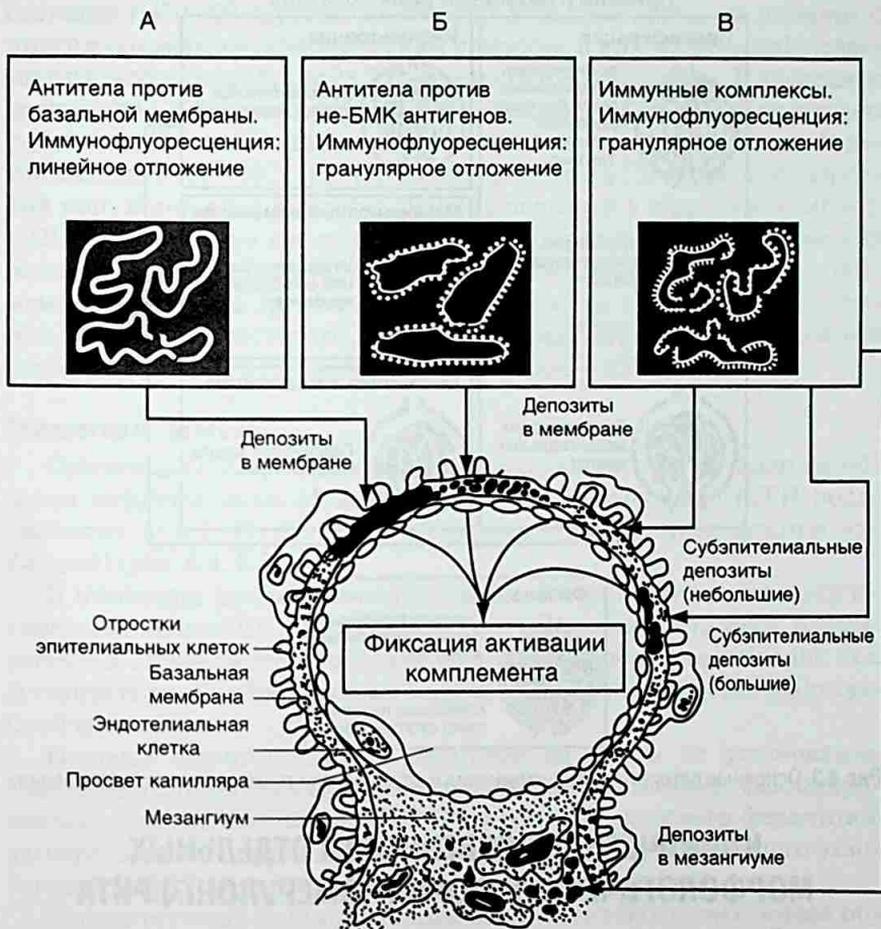


Рис. 6.2. Основные типы повреждения клубочка



Рис. 6.3. Основные патологические изменения в клубочке при гломерулярных заболеваниях

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Острый постстрептококковый гломерулонефрит

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) — одна из форм острого постинфекционного гломерулонефрита — представляет собой иммунокомплексное, обусловленное перенесенной стрептокок-

ковой инфекцией заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями в сочетании с морфологической картиной острого диффузного пролиферативного гломерулонефрита.

Эпидемиология

По разным оценкам, ежегодная заболеваемость ОПСГН во всем мире составляет 470 000 случаев, из которых 97% приходится на регионы с низким социально-экономическим статусом, в них уровень заболеваемости колеблется от 9,5 до 28,5 случая на 100 000 населения. В последние десятилетия в развитых странах заболеваемость ОПСГН значительно снизилась. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–12 лет. У детей младше 2 лет ОПСГН встречается менее чем в 5% случаев. Во взрослой популяции риск развития ОПСГН повышен у лиц старше 60 лет. ОПСГН встречается в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек (реже) после инфекций, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка группы А. Риск заболевания зависит от локализации инфекции. В частности, частота развития ОПСГН после фарингита составляет 5–10%, а после кожной инфекции — 25%.

Этиология и патогенез

Причиной ОПСГН являются стрептококки группы А, главным образом нефритогенные М-штаммы: 1, 4, 12 (вызывают ОПСГН после фарингитов) и 2, 49, 55, 57, 60 (вызывают ОПСГН после кожных инфекций) (рис. 6.4, 6.5).

В настоящее время в качестве наиболее вероятного патогенетического механизма ОПСГН рассматривают отложение антигенов нефритогенных штаммов стрептококков в клубочках почек и связывание их с аутоантителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и активацией комплемента.

Природа стрептококковых антигенов до конца не установлена. Наиболее активно обсуждается роль рецептора плазмينا, ассоциированного с развитием нефрита (NAP1r) (гликолитического фермента с дегидрогеназной активностью), и стрептококкового пирогенного экзотоксина В (SPE B) (катионной цистеиновой протеиназы).

Нефритогенный потенциал названных стрептококковых белков обусловлен:

- ▶ плазмин-связывающими свойствами;
- ▶ способностью индуцировать синтез молекул адгезии и ряда цитокинов;

- возможностью напрямую активировать систему комплемента по альтернативному пути (характерная особенность ОПСГН).

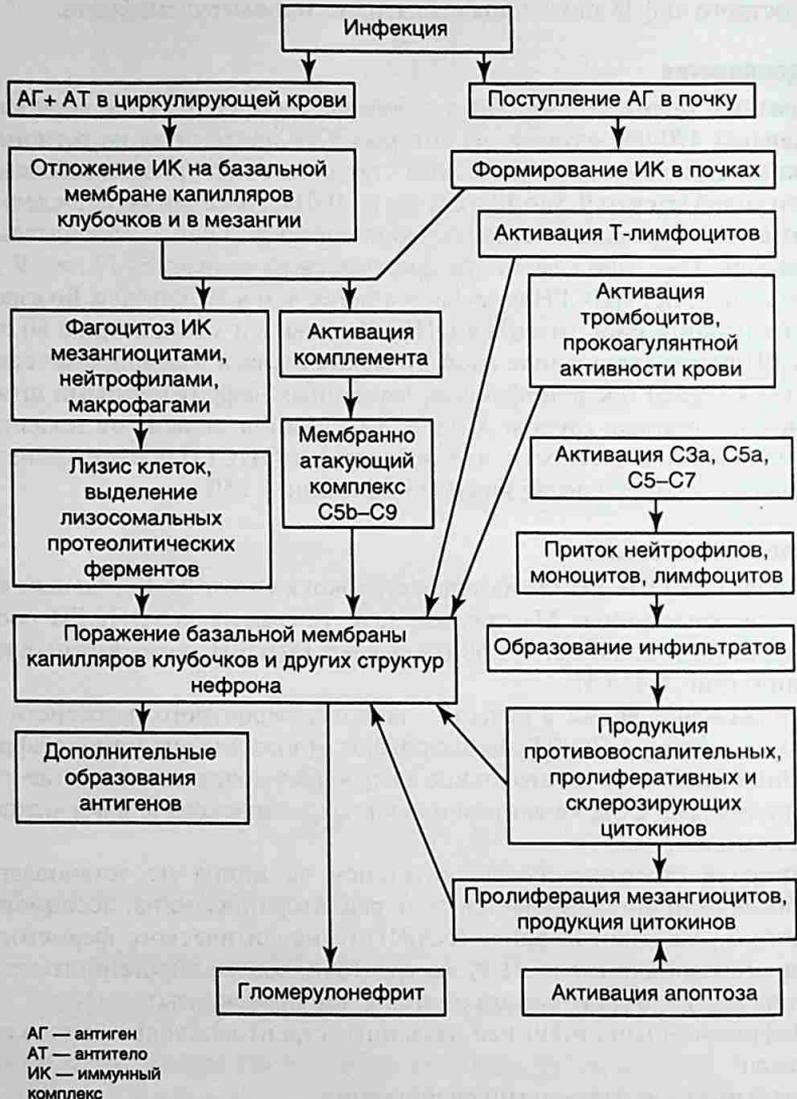


Рис. 6.4. Патогенез острого постинфекционного пролиферативного гломерулонефрита (Окороков А.Н., 2002) [15]

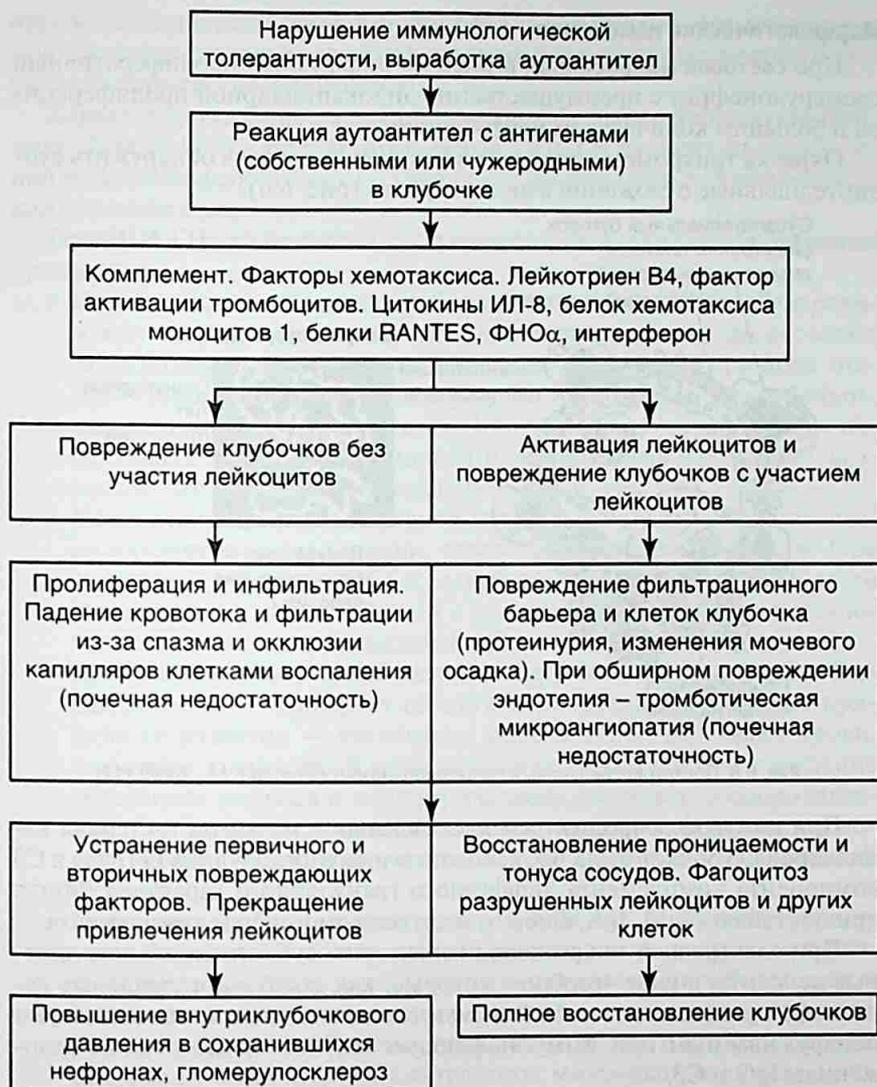


Рис. 6.5. Патогенез острого иммунореактивного гломерулонефрита (Брэйдс Х., Бреннер Б., 2002) [7]

Морфологические изменения

При световой микроскопии выявляют диффузный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественно эндокапиллярной пролиферацией и большим количеством нейтрофилов.

Окраска трихромом позволяет в некоторых случаях обнаружить субэпителиальные отложения в виде «горбов» (рис. 6.6).



Рис. 6.6. Постстрептококковый гломерулонефрит (Шилов Е.М., 2008) [12]

При иммунофлуоресцентном исследовании в мезангии и стенках капилляров клубочков выявляют депозиты иммуноглобулина G (IgG) и C3 компонента комплемента диффузного гранулярного характера. Могут присутствовать IgM, IgA, фибрин и другие компоненты комплемента.

При электронной микроскопии характерны субэпителиальные плотные депозиты в виде «горбов», которые, как и субэндотелиальные депозиты, представляют собой иммунные комплексы и соответствуют обнаруживаемым при иммунофлуоресцентном исследовании отложениям IgG и C3.

Клиническая картина

Клиническая картина ОПСГН разнообразна: проявления варьируют от бессимптомной микрогематурии до развернутого остроснефритического синдрома, характеризующегося развитием макрогематурии,

отеков, артериальной гипертензии (АГ), протеинурии (от минимальной до нефротического уровня), нарушением функции почек (в том числе быстро прогрессирующим).

Характерно указание на предшествующую стрептококковую инфекцию. Длительность латентного периода ОПСГН зависит от локализации инфекции и составляет 1–3 нед после фарингита и 3–6 нед — после кожной инфекции.

При ОПСГН наблюдаются следующие клинические и лабораторные проявления.

- ▶ **Отеки** — основная жалоба большинства пациентов. Генерализованные отеки наблюдаются в основном у детей, для взрослых характерны отеки на лице и лодыжках. Основные причины отеков — снижение фильтрации в результате повреждения клубочков, задержка натрия. Примерно у 5–10% больных развивается отек паренхимы почек, проявляющийся тупыми болями в пояснице, возможна визуализация отечной паренхимы почек при УЗИ.
- ▶ **Уменьшение объема выделяемой мочи** также связано со снижением клубочковой фильтрации, задержкой натрия и жидкости. При типичном течении ОПСГН олигурия преходящая, объем мочи увеличивается через 4–7 дней с последующим быстрым исчезновением отеков и нормализацией АД.
- ▶ **Артериальная гипертензия** развивается у 50–90% пациентов. Выраженность АГ варьирует от мягкой до тяжелой, основная причина ее развития — увеличение объема циркулирующей крови, связанное с задержкой натрия и жидкости, а также повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Гипертоническая энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность — осложнения тяжелой АГ, требующие неотложной терапии.
- ▶ **Гематурия** — обязательный симптом ОПСГН. У 30–50% пациентов наблюдается макрогематурия, у остальных — микрогематурия, которая может быть единственным проявлением заболевания и сохраняться в течение многих месяцев после острого периода. В свежесобранных образцах мочи обнаруживают эритроцитарные цилиндры, а при фазово-контрастной микроскопии осадка мочи выявляют более 70% дисморфных эритроцитов, что указывает на клубочковое происхождение гематурии.
- ▶ **Протенинурия** может быть различной степени выраженности, однако протеинурия нефротического уровня выявляется редко, преимущественно у взрослых.

- ▶ **Лейкоцитурия** обнаруживается примерно у 50% больных, как правило, при стерильных посевах мочи, обусловлена преимущественно лимфоцитурией, реже в сочетании с нейтрофилурией, держится недолго — 1–2 нед.
- ▶ **Цилиндрурия** — обнаруживают эритроцитарные, гранулярные и лейкоцитарные цилиндры.
- ▶ **Нарушение функции почек** (повышение уровня креатинина в крови и/или снижение СКФ) в начале заболевания обнаруживают у 1/4 больных, в редких случаях наблюдается быстропрогрессирующее снижение функции почек, требующее проведения диализной терапии.
- ▶ **Повышение уровня антистрептококковых антител.** Результаты стрептозимового теста, позволяющего выявить антитела к внеклеточным продуктам стрептококка [антистрептолизин-О (АСЛ-О), антистрептогиалуронидазу, антистрептокиназу, антиникотинамидадениндинуклеотидазу (анти-НАД) и анти-ДНКазу В], оказываются положительными более чем в 95% случаев у больных с фарингитом и примерно в 80% случаев у пациентов с кожной инфекцией. Эти антитела можно исследовать и отдельно. Наиболее часто повышаются:
 - после фарингита:
 - АСЛ-О;
 - анти-ДНКазу В;
 - анти-НАД;
 - антистрептогиалуронидазу;
 - после инфекции кожи:
 - анти-ДНКазу В;
 - антистрептогиалуронидазу.
- ▶ **Снижение уровня комплемента С3 и/или СН50** (общей гемолитической активности) наблюдается у 90% пациентов с ОПСГН в первые 2 нед заболевания. У некоторых больных снижаются также уровни С4 и С2, что свидетельствует об активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути.
- ▶ **Положительные результаты посевов на стрептококк группы А** обнаруживаются только у 25% больных с инфекцией носоглотки или кожи, поскольку ОПСГН возникает через несколько недель после острой стрептококковой инфекции.

Клинические формы ОПСГН

- ▶ **Моносимптомный вариант.** Характеризуется изолированным мочевым синдромом, кратковременной пастозностью век и кратковре-

менным повышением АД. Жалобы отсутствуют. Диагноз ставится случайно после назначения анализа мочи. Эта форма часто переходит в хроническую, так как переносится на ногах.

▶ **Развернутая форма** характеризуется триадой:

- отеки;
- повышение АД;
- мочевого синдром.

▶ **Нефротическая форма:**

- протеинурия более 3,5 г/сут;
- гипопроteinемия ниже 60 г/л, то есть от 40–30 г/л;
- диспротеинемия;
- гиперхолестеринемия более 6,5 мг/л;
- массивные отеки.

Жалобы при ОГН

- ▶ Боль в поясничной области двусторонняя и симметричная, тупого характера. Возникает в связи с увеличением, растяжением капсулы, держится 2–3 нед.
- ▶ Уменьшение работоспособности, общая слабость.
- ▶ Вовлечение различных органов и систем, так как иммунные комплексы заносятся в капилляры сердца, печени, легкие, вызывая воспаление.
- ▶ Головная боль, связанная с повышением артериального и внутричерепного давления.
- ▶ Одышка, обусловленная сердечной недостаточностью, нефротическим отеком легких.
- ▶ Жажда центрального генеза.
- ▶ Уменьшение количества мочи, диурез.

Данные объективного обследования

- ▶ Отеки, от пастозности век до массивной анасарки. Отеки чаще регистрируются при нефротическом и развернутом вариантах ГН, при моносимптомном варианте может быть пастозность век.
- ▶ Сердечно-сосудистая система:
 - увеличенные размеры сердца, чаще при нефротическом синдроме (нарушение метаболических процессов в миокарде);
 - систолический шум на верхушке;
 - приглушение тонов;
 - изменение ЧСС:
 - брадикардия при нефротическом синдроме;
 - тахикардия при развернутом варианте;

- развитие сердечной недостаточности — связано с гипергидратацией, повышением АД, метаболическими нарушениями в миокарде.
- ▶ Увеличение печени — за счет иммунного воспаления.
- ▶ Дыхательная система — застой в легких (при нефротическом и развернутом вариантах). Влажные хрипы и признаки отека легких на рентгенограмме. Это обусловлено сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями.
- ▶ Отек сетчатки — изменение глазного дна.
- ▶ Изменения в анализах мочи могут сохраняться до 1 года. Если изменения в моче более года, это свидетельствует о переходе в ХГН, если 8–9 мес — об ОГН с затянувшимся течением.

Отеки держатся 2–4 нед и проходят первыми, затем нормализуется АД и уменьшаются изменения в анализах мочи. Это циклическое классическое течение ОГН.

Диагностика

Диагноз ОПСГН устанавливают при выявлении клинико-лабораторных признаков острого гломерулонефрита, развившихся через 1–6 нед после перенесенной инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А.

Диагноз ОПСГН устанавливают на основании характерных данных анамнеза, клинических признаков и результатов лабораторных исследований; решающее значение имеют следующие критерии:

- ▶ изменения в анализах мочи;
- ▶ указания на предшествующую стрептококковую инфекцию:
 - документальное подтверждение стрептококковой инфекции и/или
 - характерная динамика титра антистрептококковых антител (АСЛ-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, анти-ДНКазы В, анти-НАД): повышение через 1 нед после начала инфекции, достижение пика через 1 мес и постепенное возвращение к исходному уровню в течение нескольких месяцев.

Отрицательные результаты исследования на антистрептококковые антитела у пациентов, ранее получавших антибактериальные препараты, не должны исключать диагноз перенесенной стрептококковой инфекции.

Если исследуют только уровень АСЛ-О, результат может оказаться ложноотрицательным или заниженным у пациентов с кожной инфек-

цией, поскольку в этом случае повышаются преимущественно титры анти-ДНКазы В и антистрептогиалуронидазы. Информативность исследования снижается при раннем начале антибактериальной терапии, подавляющей антительный ответ.

Не рекомендуется проводить рутинную биопсию почки при выявлении типичных проявлений ОПСГН в сочетании с положительными серологическими тестами или посевами на β -гемолитический стрептококк и при быстрой положительной динамике клинической картины ОПСГН.

При сомнительном диагнозе ОПСГН (атипичное его течение, длительное отсутствие обратного развития клинической картины и т.д.) рекомендуют проведение пункционной биопсии почки с целью уточнения морфологического варианта нефрита, оценки прогноза и определения тактики лечения.

Большинству больных с характерной клинической картиной и подтвержденной стрептококковой инфекцией биопсию почки не проводят, поскольку улучшение наступает уже в течение 1–2 нед после начала заболевания.

Биопсию почки, как правило, выполняют при нетипичном течении ОПСГН для исключения других возможных заболеваний, а также при позднем начале болезни без четкой связи с недавно перенесенной стрептококковой инфекцией.

Показания к биопсии почек:

- ▶ мочевого синдром при персистирующем более 3 мес низком уровне СЗ;
- ▶ нефротический синдром;
- ▶ прогрессирующее ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина и/или снижение СКФ).

Обязательный минимум исследований, проводимых при диагностике ГН, приведен в табл. 6.2.

Таблица 6.2. Обязательный минимум лабораторных исследований для диагностики гломерулонефритов

Задачи исследования	Необходимые исследования	Выявляемые при гломерулонефритах изменения и их диагностическое значение
Установление диагноза	Анализ мочи	Протеинурия, гематурия, цилиндрурия, иногда небольшая лейкоцитурия

Окончание табл. 6.2

Задачи исследования	Необходимые исследования	Выявляемые при гломерулонефритах изменения и их диагностическое значение
Выявление нефротического синдрома	1. Суточная потеря белка 2. Общий белок крови, белковые фракции 3. Липиды и холестерин крови	Более 3,0 г/сут. Может быть проявлением нефротического синдрома Гипопротеинемия, гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия Гиперлипидемия и гиперхолестеринемия
Оценка функционального состояния почек (выявление хронической почечной недостаточности)	1. Проба Зимницкого 2. СКФ 3. Содержание в крови креатинина и мочевины 4. Содержание в крови электролитов 5. Определение КОС	При ухудшении функции: уменьшение колебаний относительной плотности мочи. Снижение СКФ (менее 90 мл/мин) Не изменено или повышено Тенденция к снижению концентрации натрия и кальция, повышению уровня калия, фосфора, магния Развитие метаболического ацидоза

Примечания. СКФ — скорость клубочковой фильтрации. КОС — кислотно-основное состояние.

Дифференциальная диагностика

При типичных клинико-лабораторных проявлениях и подтверждении перенесенной стрептококковой инфекции диагноз ОПСГН в большинстве случаев не вызывает сомнений. Однако при отсутствии положительной динамики, сохранении гематурии и/или артериальной гипертензии более 4–6 нед, отсутствии документального подтверждения предшествующей стрептококковой инфекции необходимо исключить другие формы гломерулонефрита.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Клинические проявления на ранней стадии мембранопролиферативного гломерулонефрита могут быть неотличимы от проявлений ОПСГН. Мембранопролиферативный гломерулонефрит, как правило, проявляется гематурией, артериальной гипертензией, протеинурией и гипокомплементемией, у некоторых пациентов возникающих после ОРВИ. Однако при мембранопролиферативном гломерулонефрите изменения в анализах мочи и сниженный уровень комплемента сохраняются более 4–6 нед, кроме того, возможно дальнейшее повышение уровня креатинина в крови, что нехарактерно для ОПСГН, при кото-

ром наблюдаются обратное развитие клинических проявлений и нормализация уровней С3 и СН50 в течение 1–2 нед.

IgA-нефропатия

Клинические проявления часто возникают после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, как и при ОПСГН. Для IgA-нефропатии, в отличие от ОПСГН, характерны:

- ▶ более короткий интервал между ОРВИ и появлением гематурии (менее 5 дней);
- ▶ наличие эпизодов макрогематурии в анамнезе;
- ▶ повышение уровня IgA сыворотки крови.

Вторичные гломерулонефриты

Вторичные гломерулонефриты в рамках системной красной волчанки (СКВ) или геморрагического васкулита имеют сходные с ОПСГН проявления. Дифференцировать их позволяют:

- ▶ наличие системных проявлений;
- ▶ характерные серологические тесты.

В частности, для геморрагического васкулита нехарактерна гипокомплементемия, а при СКВ наблюдается снижение и С3, и С4, положительные антитела к ДНК, АНФ и др.

Другие постинфекционные гломерулонефриты

Другие постинфекционные ГН (ассоциированный с вирусом гепатита В, С, ГН при бактериальном эндокардите и др.) также необходимо включать в круг дифференциальной диагностики, поскольку их клинические проявления могут быть сходными с ОПСГН, но отсутствует подтверждение предшествующей стрептококковой инфекции.

Дифференциальная диагностика острого гломерулонефрита представлена в табл. 6.3–6.6.

Таблица 6.3. Дифференциальная диагностика острого постстрептококкового гломерулонефрита и «застойной» почки

Признаки	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	«Застойная» почка
Анамнез	Связь со стрептококковой инфекцией	Недостаточность кровообращения любой этиологии
Цвет кожи и видимых слизистых оболочек	Бледность	Выраженный акроцианоз
Характер отеков	Отеки преимущественно на лице, чаще по утрам, к вечеру уменьшаются	Отеки преимущественно в области голеней, стоп, появляются преимущественно к концу дня, за ночь становятся меньше

Окончание табл. 6.3

Признаки	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	«Застойная» почка
Пульс	Чаще брадикардия	Тахикардия
Особенности анализа мочи	Выраженная протеинурия, цилиндрурия, гематурия	Небольшая протеинурия, микрогалия, почти не бывает цилиндрурии

Таблица 6.4. Дифференциальная диагностика острого постстрептококкового гломерулонефрита и острого почечного повреждения

Признаки	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	Острое почечное повреждение
Анамнез	Обычно связь со стрептококковой инфекцией	Чаще всего указания на нефротоксичные агенты, отравления, различные виды шока и др. (см. этиологию ОПП)
Латентный период	14–20 дней	Отсутствует
Отеки в начале болезни	Очень характерны	Нехарактерны
Артериальная гипертензия в начале болезни	Очень характерна	Нехарактерна
Содержание в крови креатинина, мочевины	Нормальное	Высокое
Гематурия	Очень характерна	Малохарактерна
Плотность мочи	Нормальная	Снижена
Концентрация натрия в моче	Снижена	Повышена
Обильная цилиндрурия и клетки канальцевого эпителия в моче	Менее выражены по сравнению с ОПП	Очень характерны

Таблица 6.5. Дифференциальная диагностика острого постстрептококкового гломерулонефрита и острого пиелонефрита

Признаки	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	Острый пиелонефрит
Боли в области почек	Двусторонние	Преимущественно односторонние
Дизурические явления	Нехарактерны	Очень характерны
Ознобы	Нехарактерны	Характерны

Окончание табл. 6.5

Признаки	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	Острый пиелонефрит
Отеки	Характерны	Нехарактерны
Лейкоцитурия	Нехарактерна	Характерна
Бактериурия	Нехарактерна	Характерна
Гематурия	Характерна	Менее характерна
Нефротический синдром	Бывает часто	Нехарактерен
Характерные сочетания патологических проявлений в моче	Гематурия+протеинурия + цилиндрuria (эритроцитарные, гиалиновые цилиндры)	Лейкоцитурия+бактериурия
УЗИ почек	Двустороннее увеличение почек	Асимметричное поражение почек

Таблица 6.6. Дифференциальная диагностика острого постстрептококкового гломерулонефрита и хронического гломерулонефрита

Признак	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	Обострение хронического гломерулонефрита
Этиологический фактор	Стрептококковая инфекция (ангина, обострение тонзиллита, фарингит)	Интеркуррентная инфекция (микробная, вирусная)
Появление клинико-лабораторной симптоматики	Через 1–3 нед после инфекции	На фоне инфекции или в ближайшие дни после нее
Клинические синдромы	Нефротический, гипертонический, отечный, нефритический, мочевого (преобладание гематурии)	Нефротический, смешанный, гипертонический, ХПН, анемический, мочевого
Удельный вес мочи	Норма или повышен	Гипостенурия и изостенурия
Анемия	Нет или кратковременная, вследствие гемодилюции	Если появляется, носит стойкий, нарастающий характер
Клубочковая фильтрация	Кратковременно снижена или нормальна	Стойкое снижение с тенденцией к прогрессированию
Канальцевая реабсорбция	Сохранена	Нарушена в поздней стадии болезни
Азотемия	Нет или кратковременна	В стадии ХПН
Гипертензия	Кратковременная	Если появляется, носит стойкий характер
Отеки	В первые дни	При обострениях, персистируют

Окончание табл. 6.6

Признак	Острый постстрептококковый гломерулонефрит	Обострение хронического гломерулонефрита
Боли в пояснице	Нехарактерны, тупые	Тупые, при обострениях
Размеры почек (рентгенологически, эхокардиоскопия)	В норме или увеличены	Тенденция к уменьшению размеров

Лечение

В зависимости от особенностей клинических проявлений лечение ОПСГН состоит из этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии и лечения осложнений.

Показания к госпитализации

- ▶ Нарушение функции почек (с уменьшением количества выделяемой мочи и без него).
- ▶ Сохраняющаяся/нарастающая АГ.
- ▶ Признаки сердечной недостаточности.
- ▶ Нефротический синдром.

Адекватное лечение инфекционного заболевания, ставшего причиной ОПСГН, и стандартные подходы к лечению проявлений ОПСГН

Общие принципы лечения ГН:

- ▶ немедикаментозная терапия (соблюдение режима и диеты);
- ▶ симптоматическая терапия;
- ▶ патогенетическая терапия в соответствии с особенностями клинического течения ОПСГН и развивающимися осложнениями.

Немедикаментозная терапия

- ▶ Режим — постельный при выраженных отеках, макрогематурии, умеренной/тяжелой АГ, сердечной недостаточности (обычно в первые 3–4 нед). При улучшении состояния режим постепенно расширяют.
- ▶ Диета (табл. 6.7):
 - с ограничением потребления соли (до 1–2 г/сут) и жидкости в острый период болезни, особенно при быстром нарастании отеков, олигурии и АГ; объем жидкости рассчитывают исходя из диуреза за предыдущий день с учетом внепочечных потерь, прием жидкости не должен превышать диуреза более чем на 200 мл;
 - с ограничением белка до 0,5 г/кг в сутки при снижении функции почек менее 60 мл/мин (до нормализации СКФ и уровня креатинина в крови, но не длительнее 2–4 нед).

Таблица 6.7. Принципы построения диеты при гломерулонефритах

Клинические проявления	Количество		
	жидкости	поваренной соли	белка
Изолированный мочевого синдром	Не ограничивают	Без подсаливания	1 г/кг массы тела
Артериальная гипертензия	То же	В зависимости от уровня АД уменьшается до 2–8 г/сут	То же
Отеки, нефротический синдром	Объем диуреза за предыдущие сутки + 300 мл	Ограничивают до 2–6 г/сут	До 1,5 г/кг массы тела
ХПН (терминальная стадия)	То же	2–6 г/сут с выдачей на руки индивидуально подобранного количества	Уменьшают до 25–40 г/сут

Лечение инфекционного заболевания

Всем пациентам с документально подтвержденной стрептококковой инфекцией (положительные результаты посевов с кожи, зева и выявление высоких титров антистрептококковых антител в крови) рекомендуется проводить антибактериальную терапию.

Назначение антибиотиков также показано больным с клинической триадой:

- ▶ лихорадка;
- ▶ увеличение небных миндалин;
- ▶ увеличение шейных лимфатических узлов.

При наличии одного или двух из трех указанных симптомов антибактериальные препараты назначают в случае получения положительных результатов бактериологического исследования.

Для предупреждения инфицирования нефритогенными штаммами стрептококка А в период эпидемии оправдано профилактическое назначение антибиотиков лицам, тесно контактирующим с пациентом.

Антибактериальную терапию проводят с учетом чувствительности возбудителя.

- ▶ **Препараты пенициллинового ряда** назначают наиболее часто.
- ▶ **Макролиды II и III поколений** — препараты второй линии терапии.

У пациентов с уже выявленными признаками иммунокомплексного ГН антибактериальная терапия не способствует обратному развитию заболевания, а проводится с целью устранения очага инфекции.

Иммуносупрессивная терапия

При высокоактивном течении ОПСГН (нефротический синдром, быстро прогрессирующая почечная недостаточность, наличие более 30% полулуний в биоптате) назначают терапию глюкокортикоидами.

При быстро прогрессирующем течении ОПСГН и/или выявлении более 30% полулуний в биоптате почки показана пульс-терапия метилпреднизолоном в соответствии с рекомендациями по лечению быстро прогрессирующего и полулуниного ГН.

При сохраняющемся более 2 нед нефротическом синдроме, стабильно повышенном уровне креатинина (без тенденции к дальнейшему нарастанию и нормализации) и при невозможности проведения биопсии почки рекомендуют терапию преднизолоном внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки (2/3 дозы в утренний прием после еды, 1/3 дозы в дневной прием после еды) в течение 1–2 мес.

В отдельных исследованиях применение глюкокортикоидов в подобных группах пациентов с ОПСГН способствовало положительной динамике клинической картины, однако рандомизированные клинические исследования, доказывающие эффективность такого подхода при ОПСГН, отсутствуют.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия направлена на:

- ▶ поддержание водно-электролитного баланса;
- ▶ нормализацию АД;
- ▶ лечение осложнений.

При отеках и АГ патогенетически обосновано назначение мочегонных средств. Препаратами выбора считают петлевые диуретики, которые, увеличивая выведение натрия и фильтрацию, уменьшают задержку жидкости, выраженность отеков и АГ. Однако наличие умеренных отеков и артериальной гипертензии не считают показанием для безотлагательного назначения мочегонных. Сначала необходимо ограничить потребление натрия и жидкости.

Терапия диуретиками показана при:

- ▶ выраженном отечном синдроме, угрожающем жизнедеятельности (отек мозга, сетчатки глаз, тяжелые полостные отеки — гидроторакс, гидроперикард и др.);
- ▶ сердечной недостаточности;
- ▶ дыхательной недостаточности;
- ▶ тяжелой АГ;
- ▶ массивных отеках, нарушающих физическую активность больного.

Для лечения повышенного АД наряду с мочегонными предпочтительны блокаторы медленных кальциевых каналов. Ингибиторы АПФ или БРА следует назначать с осторожностью. Применение последних возможно при сохранной функции почек и отсутствии гиперкалиемии.

При выраженной гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания (в том числе при нефротическом синдроме) возможно назначение антикоагулянтов.

Заместительная почечная терапия

Некоторым пациентам с нарушением функции почек может потребоваться проведение заместительной почечной терапии.

Течение заболевания

В большинстве случаев (особенно у детей) наблюдается быстрое разрешение клинических проявлений: диурез восстанавливается в течение первой недели, уровень креатинина возвращается к исходному значению через 3–4 нед.

Сроки нормализации анализов мочи различны. Гематурия, как правило, исчезает через 3–6 мес. Протеинурия снижается медленнее; у 15% пациентов следовая протеинурия может сохраняться более года.

В тяжелых случаях протеинурия нефротического уровня может персистировать до 6 мес и более, даже после исчезновения гематурии, что требует начала терапии глюкокортикоидами.

Параллельно эволюции клинических проявлений наблюдается положительная динамика гистологических изменений, в частности существенно снижается число клеток воспаления и иммунных депозитов. Более медленное (по сравнению с темпами исчезновения гематурии и восстановлением функции почек) снижение протеинурии объясняется более длительным сохранением иммунных депозитов, особенно субэпителиальной локализации. В целом степень протеинурии коррелирует с числом субэпителиальных депозитов.

Рецидивы ОПСГН наблюдаются крайне редко и могут быть обусловлены длительным персистированием антител к нефритогенным антигенам стрептококка.

Прогноз

Ближайший прогноз при ОПСГН в целом благоприятный. У детей и взрослых угрожающие жизни осложнения отечного синдрома и эклампсия встречаются редко. У пациентов пожилого возраста в остром

периоде ОПСГН значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдаются одышка, застойные явления в легких, острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность и смерть.

Отдаленный прогноз в целом благоприятный: частота развития ТПН менее 1%. У пожилых пациентов с персистирующей протеинурией прогноз хуже.

Факторы неблагоприятного прогноза

- ▶ Быстро прогрессирующая почечная недостаточность.
- ▶ Неконтролируемая АГ.
- ▶ Длительно (более 3–6 мес) персистирующая протеинурия, превышающая 3 г/сут.
- ▶ Большое количество полулуний в биоптате.
- ▶ Пожилой возраст.

Формулировка диагноза

При оформлении диагноза ОГН указывают клиническую форму, морфологическую и иммунофлюоресцентную картину, а также осложнения.

Пример. Острый постстрептококковый диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. Нарушение азотвыделительной функции почек.

Контрольные вопросы

1. Перечислите этиологические факторы гломерулонефритов.
2. Укажите основные патогенетические механизмы развития гломерулонефритов.
3. Дайте определение ОПСГН.
4. Перечислите клинико-лабораторные проявления ОПСГН.
5. Перечислите осложнения ОПСГН.
6. Укажите принципиальные различия ОПСГН и МПГН.
7. Укажите принципиальные различия ОПСГН и острого пиелонефрита.
8. В чем заключается основной принцип лечения ОПСГН?
9. От чего зависит прогноз при ОПСГН?

Болезнь минимальных изменений у взрослых

Болезнь минимальных изменений (БМИ) — непролиферативная гломерулопатия, не имеющая каких-либо морфологических критериев

при световой микроскопии, обусловленная иммунным или неиммунным повреждением подоцитов (подоцитопатия), которое диагностируется исключительно при ультраструктурном анализе в виде диффузного слияния ножковых отростков подоцитов. С повреждением подоцитов связано наличие в клинической картине заболевания нефротического синдрома.

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона.

Накопление в гломерулах небольших отложений IgM, C3-фракции комплемента или, в редких случаях, IgA диагностируют при ультраструктурном анализе. Отсутствие электронно-плотных депозитов подтверждает неспецифический характер подобных отложений, не имеющих в этом случае диагностического значения.

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, следует считать диффузное слияние ножковых отростков подоцитов и их микровиллезную трансформацию при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках.

Ультраструктурные изменения при БМИ обратимы и регрессируют при ремиссии нефротического синдрома.

БМИ относят к группе непролиферативных гломерулопатий, то есть заболеваний клубочков, обусловленных иммунопатологическими процессами без морфологических признаков воспаления, определяемых по наличию гиперклеточности клубочка. Последняя может быть обусловлена как пролиферацией собственных (резидентных) клеток клубочка — мезангиальных, эндотелиальных или, в некоторых случаях, парietальных эпителиальных, так и лейкоцитарной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, моноцитами или (реже) лимфоцитами.

Исторически для определения этой группы болезней в 1905 г. немецкий патолог Friedrich von Muller предложил термин «нефроз», применив его к патологии почек, характеризующейся отсутствием морфологических признаков воспаления, в отличие от «нефрита» — воспалительного варианта заболеваний почек. Вскоре этот исходно морфологический термин стал использоваться в клинической практике для обозначения «генерализованных отеков с альбуминурией», прежде называемых «болезнь Брайта». Однако в 1929 г. Henry Christian предложил заменить его на используемый и ныне термин «нефротический синдром». Для особого, невоспалительного варианта болезни Брайта, макроскопически

характеризующегося большими желтыми почками с гистологически обнаруживаемыми отложениями нейтрального жира с двойным лучепреломлением в клетках извитых проксимальных канальцев и интерстиция, в 1913 г. F. Munk ввел термин «липоидный нефроз», связывая выявляемые отложения липидов в канальцах и липидурию с общими нарушениями жирового обмена. В 1914 г. F. Volhard и T. Fahr в классической монографии о болезни Брайта, трактуя выявляемые при нефрозе изменения как первичную жировую дегенерацию канальцев, приписали нефрозы к дегенеративным болезням с поражением канальцев, в отличие от воспалительного и артериосклеротического поражения почечной паренхимы. В середине 40-х гг. XX столетия E. Bell вернулся к вопросу о природе «липоидного нефроза» и определенно высказался в отношении вторичного генеза повреждения канальцев при этом заболевании, в связи с чем ввел «липоидный нефроз» в группу хронических гломерулонефритов. В 1966 г. J. Hamburger и соавт., считая липоидный нефроз «безусловно гломерулярной болезнью», с целью подчеркнуть факт отсутствия грубых морфологических изменений в клубочках при световой микроскопии, предложили использовать термин «минимальные изменения». В 1987 г. академик В.В. Серов предложил исключить «минимальные изменения» из группы гломерулонефритов и, наряду с мембранозной нефропатией и фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом/склерозом, включить их в группу первичного нефротического синдрома. И вплоть до начала 2000-х гг. и в отечественной, и в зарубежной научной литературе представления о БМИ, ее вариантах и отношении к хроническим гломерулонефритам были весьма противоречивы. В настоящее время, согласно классификации ВОЗ (ICD 10), базирующейся в основном на патоморфологической характеристике болезней, БМИ относят к гломерулярным болезням. Более точная морфологическая детализация позволяет в настоящее время причислить БМИ к подоцитопатиям, то есть болезням, обусловленным первичным повреждением или дисфункцией подоцитов.

В отечественной литературе для описания БМИ наиболее часто использовали термины «липоидный нефроз», «первичный/идиопатический нефротический синдром», «гломерулонефрит с минимальными изменениями», «нефротический синдром с минимальными изменениями», «нефропатия минимальных изменений» и др. В педиатрической практике при отсутствии морфологически подтвержденного диагноза, а иногда и при его наличии часто в качестве синонима БМИ используют термин «стероидчувствительный нефротический синдром». Подоб-

ное разнообразие терминологии порой путает и дезориентирует врачей различного профиля. Исходя из современных представлений, наиболее верным представляется термин «болезнь минимальных изменений». Кроме того, термин «нефротический синдром с минимальными изменениями» (перевод с английского «minimal change nephrotic syndrome») может быть, к примеру, недостаточно понят в аудитории, не связанной с нефрологией, и неверно истолкован как «минимально выраженный нефротический синдром». Дословный же перевод «minimal change nephrotic syndrome» — «нефротический синдром минимальных изменений», но этот термин считают вульгарным английским сокращением другого, более полного термина — «nephrotic syndrome in minimal change disease», то есть «нефротический синдром при болезни минимальных изменений».

Морфологическая диагностика

Типичная морфологическая картина БМИ — отсутствие каких-либо изменений со стороны гломерул при светооптическом исследовании (рис. 6.7, 6.8). В редких случаях, чаще у детей, встречается скудная мезангиальная гиперклеточность в нескольких гломерулярных сегментах. Мезангиальная гиперклеточность обнаруживается и у взрослых больных с БМИ, однако клинико-морфологическое значение данного феномена на настоящий момент остается пока недостаточно ясным и изученным. Наличие склеротических изменений, лейкоцитарной инфильтрации, некроза или любых других существенных структурных изменений в клубочке исключает диагноз БМИ. В отличие от гломерул, в тубулоинтерстиции могут выявляться дистрофические изменения в виде интрацитоплазматического накопления протеинов и липидов, преимущественно в эпителии проксимальных канальцев. Светооптически подобные клеточные диспротеинозы документируются с помощью специальных окрасок. Реакция с шифф-йодной кислотой (PAS-реакция) и серебрение по Джонсу используются для диагностики гиалиново-капельной дистрофии. Липидные включения обнаруживаются в клетках при исследовании криостатных срезов красителями типа судан 3.4 или масляный красный-О. Именно избыточное накопление в клетках белка и липидов при БМИ послужило поводом для введения в 1913 г. F.Munk термина «липоидный нефроз». Вместе с тем структура интерстиция при БМИ обычно мало изменена, хотя в ряде случаев можно наблюдать очаговые дисциркуляторные расстройства.

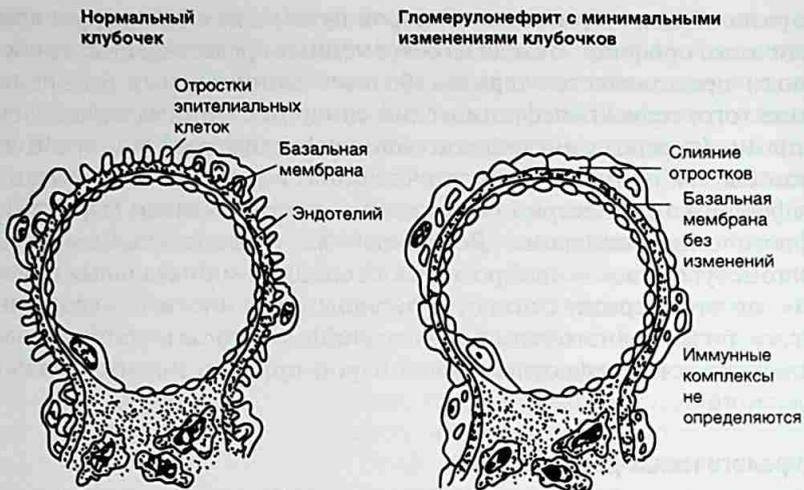


Рис. 6.7. Гломерулонефрит с минимальными изменениями (Шилов Е.М., 2008) [12]

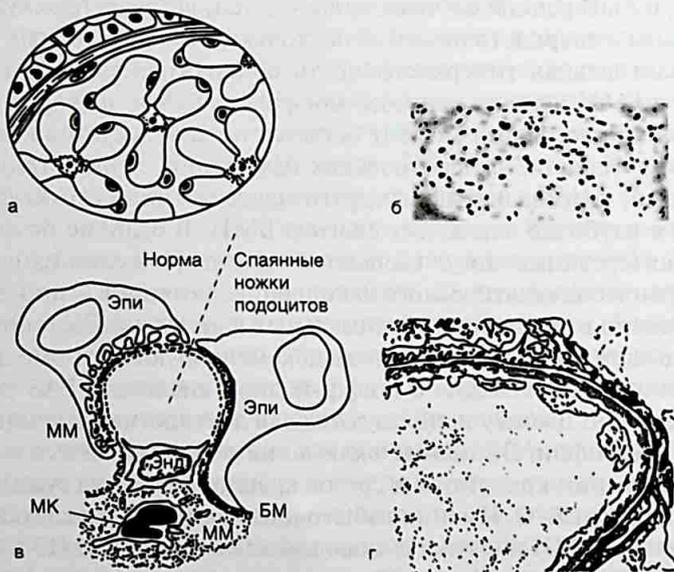


Рис. 6.8. Минимальные изменения клубочков: а — световая микроскопия; б — микрофотография; в — электронная микроскопия; БМ — базальная мембрана, МК — мезангиальная клетка, Эпи — эпителий, ММ — мезангиальный матрикс, Энд — эндотелий; г — электронная фотография (Шилов Е.М., 2008) [12]

Обнаружение дополнительных структурных изменений при БМИ у взрослых требует проведения дифференциальной диагностики с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, IgM-нефропатией, C1q-нефропатией, 1-й стадией мембранозной нефропатии вторичного генеза и др. Для этого требуется использование иммуноморфологического исследования с соответствующей панелью антител и электронной микроскопии.

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона. Лишь в редких случаях обнаруживают неспецифические отложения иммуноглобулина (IgM) и C3c-фракции комплемента в гломерулах, что при отсутствии электронно-плотных депозитов не противоречит диагнозу БМИ. В ряде случаев (от 6 до 23,8% биопсий) в мезангии клубочков больных с БМИ обнаруживают отложения депозитов IgA.

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, являются диффузное слияние ножковых отростков подоцитов и их микровиллезная трансформация (появление на эпителиальной поверхности многочисленных ворсинчатых образований, направленных в мочевое пространство), при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках. Ранее эти изменения считали вторичными по отношению к высокой протеинурии и, следовательно, неспецифичными. В настоящее время установлено, что слияние ножковых отростков подоцитов — результат первичной деструкции их актинового цитоскелета и/или протеинов щелевидной диафрагмы, что приводит к протеинурии, а не наоборот.

Выделяют и другие ультраструктурные признаки БМИ, такие как набухание подоцитов за счет увеличения числа органелл, внутрицитоплазматических пузырьков и вакуолей, в том числе и резорбционной природы, а также сегментарное расширение мезангиального матрикса и накопление в эпителии проксимальных канальцев электронно-плотных и светлых вакуолей, в том числе липидной природы. Отслойка и слушивание подоцитов от поверхности базальной мембраны и уменьшение их общего числа при БМИ встречаются редко, в отличие, например, от другого варианта подоцитопатий — ФСГС, характеризующегося более тяжелым структурным повреждением подоцитов с оголениями базальной мембраны. Кроме того, выявлены и другие ультраструктурные различия при БМИ и ФСГС. В частности, обнаружено, что тол-

щина ножковых отростков при их слиянии не коррелирует с величиной протеинурии, а определяется типом гломерулопатии и, значит, характером повреждения подоцитов. Различия в толщине мест слияния ножковых отростков подоцитов при БМИ, первичной и вторичных формах ФСГС используют в дифференциальной диагностике. Важно отметить, что БМИ может быть неправильно диагностирована у пациентов с ФСГС при недостаточном объеме нефробиоптата в связи с фокальным расположением зон сегментарного склероза или на ранних стадиях ФСГС, когда сегментарный склероз может регистрироваться только в юктагломерулярных клубочках.

Таким образом, постановка диагноза БМИ существенным образом зависит от анализа биопсийного материала посредством иммунофлюоресцентного и ультраструктурного методов. Следует отметить, что описываемые ультраструктурные изменения при БМИ обратимы и регрессируют при развитии ремиссии нефротического синдрома.

Клинико-патогенетическая характеристика болезни минимальных изменений, осложнения

Следует различать:

- ▶ идиопатическую (первичную) форму БМИ, которая отмечается в большинстве случаев;
- ▶ вторичную форму БМИ, возникающую на фоне установленных причин (табл. 6.8).

Таблица 6.8. Состояния, ассоциированные с болезнью минимальных изменений

Опухоли	Инфекции	Лекарственные и токсические воздействия	Атопия	Другие болезни
Лимфопролиферативные заболевания (ходжинская и неходжинская лимфомы), макроглобулинемия Вальдстрема, солидные опухоли: карциномы ЖКТ, поджелудочной	Вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит С), бактериальные (сифилис, туберкулез), микоплазмоз, эрлихиоз, паразитарные (эхинококкоз,	НПВП, селективные ингибиторы СОХ-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), интерферон гамма, золото, литий, ртуть, в том числе ртутьсодержащие косметические кремы;	Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, укусы пчел, медуз; кошачья шерсть	Реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации стволовых клеток; системные аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), герпетиформный дерматит,

Окончание табл. 6.8

Опухоли	Инфекции	Лекарственные и токсические воздействия	Атопия	Другие болезни
железы, простаты, легкого, почки, молочной железы, тимомы, мезотелиома яичка, саркома	шистосомоз, стронгилоидоз)	D-пеницилламин, изониазид, бифосфонаты, сульфасалазины, противосудорожные (триметадион, параметадион), этанерсепт, тиопронин		тиреоидит, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет 1-го типа, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, болезнь Грейвса, миастения гравис, синдром Гийена-Барре

Патогенез

Патогенетическую роль в развитии первичной (идиопатической) формы БМИ играют как дисфункция Т-клеточного звена иммунитета, так и генетически детерминированные изменения протеинов щелевидной диафрагмы и цитоскелета подоцитов.

Отсутствие иммунных депозитов (отложений иммуноглобулинов и комплемента) в клубочках при патоморфологическом исследовании свидетельствует о неиммунокомплексном механизме повреждения при БМИ, что, наряду с отсутствием пролиферативных изменений в клубочке, в прежние годы позволяло считать это заболевание неиммунным. Тем не менее ряд данных свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в патогенез БМИ, причем в первую очередь клеточного иммунитета. К этим данным относятся связь обострений БМИ с атопией, инфекциями и иммунизацией, с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию, признаки активации Т-клеточного звена иммунитета при обострении БМИ.

В большинстве случаев идиопатическая форма БМИ, по-видимому, не имеет единой этиологии и возникает при взаимодействии генетических и иммунологических факторов, причем вероятный дефект подоцитов и щелевидной диафрагмы вызывает предрасположенность к повреждающему действию иммунологических стимулов (рис. 6.9).

Важным в клинической диагностике БМИ является понимание существования не только первичной, но и вторичных форм заболевания. Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, однако у 10–20% пациентов заболевание возникает на фоне установленных причин (см. табл. 6.8).



Рис. 6.9. Схема возможных патогенетических механизмов развития болезни минимальных изменений (Шилов Е.М., 2016) [12]

При возникновении БМИ на фоне вирусных инфекций или при приеме лекарственных препаратов элиминация провоцирующего агента может привести к самостоятельному регрессу нефротического синдрома. Развитие ремиссии описано также при удалении солидных злокачественных опухолей. Среди лекарств самой частой причиной вторичной БМИ являются НПВП.

Клиническая картина

Дебют БМИ характеризуется быстрым развитием картины развернутого некротического синдрома (НС), проявляющегося протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, подчас непропорциональной степени протеинурией, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками. Почти внезапное развитие

НС отличает БМИ от других причин НС, в частности от мембранозной нефропатии, при которой развернутая картина НС формируется постепенно. Типичной чертой БМИ также является ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) с развитием полной ремиссии у большинства пациентов, поэтому в педиатрической практике, при отсутствии морфологической верификации, пользуются термином «стероидчувствительный нефротический синдром».

В связи с высокой эффективностью ГК при БМИ и их широким применением данные о естественном течении заболевания крайне ограничены. До применения ГК спонтанные ремиссии, особенно ранние, были нехарактерны и чаще наблюдались лишь через несколько лет от манифестации нефротического синдрома. У части пациентов развитию клинической картины БМИ предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, вакцинации, аллергические реакции, в том числе на пищевые продукты, но в большинстве случаев провоцирующего фактора выявить не удастся. Протеинурия при БМИ у детей характеризуется высокой селективностью, то есть представлена в основном альбумином, а изменения мочевого осадка и артериальная гипертензия нехарактерны. У взрослых клиническая картина БМИ имеет ряд особенностей по сравнению с детьми. К примеру, реже развивается анасарка, протеинурия носит менее селективный характер, нередко встречаются артериальная гипертензия (9–55%) и микроскопическая гематурия (21–33%), однако появление макроскопической гематурии исключено.

Генерализованные отеки являются самой частой и наиболее яркой манифестацией БМИ, особенно у детей, с развитием также и полостных отеков, в том числе асцита, гидроторакса и гидроперикарда. По утрам отеки наиболее выражены в местах с низким интерстициальным давлением (периорбитальные области) и в течение дня перемещаются в область ног у ходячих больных или крестец и поясницу у лежачих. Отеки рыхлые, подвижные, при надавливании оставляют ямку, кожа над отеками обычно бледная.

Пусковым механизмом развития отеков при НС в целом и при БМИ в частности считается потеря альбумина с мочой и снижение онкотического давления плазмы крови, что приводит, согласно уравнению Старлинга, к движению жидкости из сосудистого в интерстициальное пространство и развитию внутрисосудистой гиповолемии. Сниженный объем плазмы запускает компенсаторный механизм, включающий высвобождение АДГ, активацию РААС и симпатической нервной системы и стимулирующий задержку натрия и воды в почках. Это приводит к

восстановлению внутрисосудистого объема, но в то же время к нарастанию гипоальбуминемии (гипоальбуминемия разведения), что поддерживает образование отеков.

Однако этот ставший уже классическим механизм не является ведущим при развитии нефротических отеков. Известно, что не всякая гипоальбуминемия сопровождается отеками и значимым для их появления является уровень альбумина в плазме менее 15–20 г/л, а у пациентов с генетически обусловленной анальбуминемией задержки натрия и отеков нет или они лишь умеренные, несмотря на низкое онкотическое давление плазмы крови. Обнаружено также, что задержка натрия при развитии обострения БМИ и появлении нефротической протеинурии выявляется еще при нормальном содержании альбумина крови, в то время как при развитии ремиссии натрийурез появляется одновременно со снижением протеинурии, еще при сохраняющейся выраженной гипоальбуминемии. Согласно современным представлениям, «первичный дефект», приводящий к задержке натрия, находится не только в клубочке, но и в канальцах и обусловлен, наряду с активацией РААС, также и активацией транспортеров натрия в канальцах патологически фильтруемым белком.

Обнаружено нарушение транспорта натрия в различных участках нефрона, в том числе Na/K -АТФазы эпителия дистального нефрона, Na -Н котранспортера (NHE3) проксимального канальца и активация эпителиального натриевого транспортера (ENaC), расположенного в кортикальных собирательных трубочках, рассматриваемого в настоящее время как основной фактор задержки натрия при НС. Показано, что патологическая фильтрация плазминогена и его превращение в мочевом пространстве в плазмин может протеолитически активировать γENaC и, таким образом, приводить к задержке натрия и развитию отеков.

Помимо задержки натрия, важная роль в развитии отеков при НС придается также повышению гидравлической проводимости капилляров и капиллярной проницаемости для альбумина, что, вероятно, обусловлено как увеличением концентрации внутриклеточного кальция вследствие гипоальбуминемии, так и повышением уровня цитокинов.

Особенностью отеков при НС является также то, что при нефротическом синдроме, наряду со снижением онкотического давления плазмы, параллельно снижается интерстициальное онкотическое давление. Это объясняется как разведением интерстициального белка жидкостью, фильтрующейся из внутрисосудистого пространства вследствие

снижения внутрисосудистого онкотического давления, так и увеличением лимфатического оттока, повышающего возврат белков в сосудистое русло.

Вероятно, именно повышенной капиллярной проницаемостью и критическим снижением градиента капиллярно-интерстициального онкотического давления объясняется особенность нефротических отеков, заключающаяся в преимущественной локализации избыточной внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве, без увеличения внутрисосудистого объема, что, как правило, предотвращает развитие при нефротическом синдроме тяжелой гипертензии и застоя в легких. Это, с одной стороны, объясняет гораздо лучшую переносимость отеков при НС по сравнению с сердечной недостаточностью, а с другой стороны, лежит в основе развития тяжелой гиповолемии при неконтролируемом назначении диуретиков. Тем не менее при НС у пациентов может быть как сниженный, так и увеличенный или нормальный внутрисосудистый объем. Снижение внутрисосудистого объема характерно в основном именно для пациентов с БМИ.

Таким образом, в настоящее время считается, что, наряду с повреждением гломерулярного барьера с развитием протеинурии и гипоальбуминемии, к появлению отеков при НС приводит также повышенная реабсорбция в канальцах натрия и увеличение проницаемости капилляров, способствующие транссудации жидкости в ткани.

Для естественного течения БМИ (без применения глюкокортикоидов) нехарактерно развитие ранней спонтанной ремиссии нефротического синдрома. Характерны высокоселективная протеинурия и отсутствие изменений мочевого осадка и АГ.

Осложнения нефротического синдрома при болезни минимальных изменений

Развитие НС может сопровождаться развитием ряда жизненно опасных осложнений. К наиболее серьезным из них при БМИ относятся спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, инфекции, острое повреждение почек и развитие выраженной гиповолемии с ортостатической гипотензией и гиповолемическим шоком.

Основные осложнения нефротического синдрома

- ▶ Гиповолемический шок.
- ▶ Острое повреждение почек.
- ▶ Тромбоэмболия. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечных вен, тромбоэмболия легочной артерии, другие артериальные тромбозы (редко).

- ▶ Инфекции. Бактериальные инфекции (пневмония, целлюлит, бактериальный перитонит, сепсис). Вирусные инфекции, в том числе характерные для иммуноскомпрометированного состояния.
- ▶ Белково-энергетическая недостаточность.

Лечение

Патогенетическая терапия

Лечение дебюта болезни минимальных изменений

1. Для лечения дебюта НС при БМИ используют монотерапию глюкокортикоидами (иммуносупрессивную терапию первой линии).
2. Рекомендуются применение преднизолона или преднизона в суточной дозе 1 мг/кг в 1 прием (максимум 80 мг) или прием через день дозы 2 мг/кг (максимум 120 мг) (альтернирующий режим), также в 1 прием. Преднизолон — синтетический глюкокортикоид, активный метаболит преднизона. Преднизолон и преднизон считаются эквивалентами, используемыми в тех же дозах.
3. При наличии относительных противопоказаний (сахарный диабет, психические расстройства, тяжелый остеопороз, язвенная болезнь и др.) или при непереносимости преднизолона рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии второй линии.
4. Срок лечения глюкокортикоидами в начальной дозе до наступления ремиссии у взрослых больше, чем у детей, и составляет в среднем 4–8 нед.
5. Для БМИ при лечении глюкокортикоидами характерно развитие полной ремиссии, то есть ликвидация нефротического синдрома с суточной протеинурией при повторных определениях менее 0,3 г/сут и нормализацией уровня альбумина крови.
6. При развитии полной ремиссии в любые сроки от начала терапии первоначальная доза глюкокортикоидов сохраняется еще 1 нед.
7. Общая продолжительность лечения глюкокортикоидами в первоначальной дозе не может быть менее 4 нед, даже при быстром развитии ремиссии нефротического синдрома.
8. При отсутствии ремиссии в течение 4–8 нед терапия преднизолоном в начальной дозе может быть продолжена до 16 нед, что связано с более поздним ответом взрослых на терапию по сравнению с детьми.
9. Отсутствие ремиссии в течение 16 нед терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки расценивают как стероидную резистентность

БМИ в том случае, когда исключены другие причины нефротического синдрома.

10. Неполная ремиссия (снижение протеинурии на 50% исходной с абсолютным уровнем 0,3–3,4 г/сут и нормальным уровнем альбумина крови) в ответ на терапию глюкокортикоидами нехарактерна для БМИ и также требует исключения других причин протеинурии.

Иммуносупрессивная терапия второй линии

1. К иммуносупрессивной терапии второй линии относятся ингибиторы кальцинейрина и циклофосфамид.
2. Препараты иммуносупрессивной терапии второй линии назначают как в виде монотерапии, так и в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (20–40 мг/сут).
3. При стероидной зависимости, частом рецидивировании, стероидной резистентности, наличии относительных противопоказаний к преднизолону или при развитии стероидной токсичности рекомендуют применять ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин в начальной дозе 2–2,5 мг/кг в сутки, не более 3–5 мг/кг в сутки, или такролимус 0,05 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема) на протяжении 1–2 лет.
4. Дозу ингибиторов кальцинейрина подбирают на основании результатов определения их концентрации в крови. Оптимальной для циклоспорина при БМИ считается концентрация в нулевой точке C_0 (через 12 ч после приема препарата) 80–125 (150) нг/мл, для такролимуса — 5–10 нг/мл.
5. Контроль концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови:
 - в 1-й месяц лечения — 1 раз в неделю;
 - во 2-й месяц — 1 раз в 2 нед;
 - в 3–6-й месяцы — 1 раз в месяц;
 - далее 1 раз в 2 мес.
6. Терапевтическая концентрация ингибиторов кальцинейрина в крови поддерживается на протяжении 1 года, затем подобранная ранее доза постепенно, в течение 2–3 мес снижается наполовину, сохраняется еще на 5–6 мес и затем вновь постепенно, во избежание развития рецидива заболевания, снижается до полной отмены с общей длительностью периода снижения не менее года.
7. Альтернативой ингибиторам кальцинейрина может быть циклофосфамид, который назначают внутрь в дозе 2–2,5 мг/кг в сутки на 8 нед.

8. Повторное назначение циклофосамида при рецидивах не рекомендуется из-за его токсичности.
9. При непереносимости или наличии противопоказаний к назначению глюкокортикоидов, ингибиторов кальцинейрина и циклофосамида допустимо назначение микофенолата мофетила 500–1000 мг 2 раза в сутки (или эквивалентные дозы кишечнорастворимого микофенолата натрия) на 1–2 года.

Лечение вторичных форм болезни минимальных изменений

1. При развитии вторичных форм БМИ устранение первичной причины (отмена лекарственного препарата, лечение первичного заболевания) может привести к ремиссии нефротического синдрома.
2. При лечении вторичных форм БМИ могут быть использованы схемы лечения первичной формы БМИ.

Дополнительная терапия

В случае развития при БМИ острого повреждения почек, при наличии показаний к заместительной почечной терапии она должна проводиться обязательно в сочетании с назначением глюкокортикоидов по схеме лечения дебюта БМИ.

При первом эпизоде нефротического синдрома при БМИ не рекомендуют назначать статины для лечения гиперлипидемии и/или с целью нефропротекции.

При БМИ не следует назначать с нефропротективной целью ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов при отсутствии артериальной гипертензии.

Для профилактики развития стероидного остеопороза всем пациентам, получающим глюкокортикоиды, назначают кальций (1000–1500 мг/сут) и витамин D (колекальцеферол) (800–1000 МЕ/сут).

В случае длительного лечения глюкокортикоидами (более 3 мес) при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов на протяжении всего периода приема глюкокортикоидов дополнительно к препаратам кальция и витамина D в адекватных дозах рекомендовано назначение бифосфонатов.

Глюкокортикоиды. После морфологической верификации БМИ основной схемой лечения как у детей, так и у взрослых, считают назначение преднизолона в высоких дозах. Большинство пациентов отвечают на терапию стероидами развитием полной ремиссии, определяемой как снижение протеинурии до <300 мг/сут или соотношение белок/креати-

нин мочи $<0,3$ в течение не менее 3 дней. У 50% детей нефротический синдром регрессирует в течение 2 нед. У взрослых пациентов ответ на терапию развивается медленнее: у 60% — в течение 8 нед лечения, а у 73–77% — в течение 16 нед, но также обычно проявляется развитием полной ремиссии. Это, возможно, связано с меньшей чувствительностью взрослых к глюкокортикоидам или меньшей дозой преднизолона в расчете на массу тела пациентов по сравнению с детьми (2 мг/кг в сутки). Развитие неполной ремиссии — снижения протеинурии на 50% исходной, с уровнем 0,3–3,5 г/сут, нехарактерно для БМИ и требует исключения другой причины НС.

У взрослых преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг в сутки, но не более 80 мг/сут или через день в дозе 2 мг/кг в сутки, но не более 120 мг (рис. 6.10). Дозу желательно принимать утром, после еды, между 7 и 10 ч утра, во избежание подавления функции надпочечников. Эффективность глюкокортикоидов при БМИ, по-видимому, обеспечивается как за счет их иммуносупрессивного и противовоспалительного эффектов, так и за счет прямого действия на подоциты. В культуре подоцитов человека обнаружены рецепторы к глюкокортикоидам и компоненты сигнальных путей для глюкокортикоидных рецепторов. Показано, что глюкокортикоиды повышают стабильность актиновых филаментов, увеличивают внутриклеточное содержание полимеризованного актина и вызывают значительное повышение активности внутриклеточного энзима RhoA35 гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPasa).

Согласно рекомендациям KDIGO, длительность приема начальной дозы преднизолона должна быть не менее 4 нед, несмотря на то что протеинурия может снизиться значительно (вплоть до полного исчезновения) в течение первых 1–2 нед лечения. При развитии ответа на терапию после 4 нед, со стабильным исчезновением протеинурии в течение 1–2 нед, дозу преднизолона снижают до 0,8 мг/кг в сутки. Одновременно со снижением дозы мы рекомендуем перевести пациента на альтернирующую схему приема, при которой он получает двойную суточную дозу преднизолона через день, что составит 1,6 мг/кг за 48 ч. Преимуществ в отношении достижения ремиссии и профилактики рецидивов альтернирующая схема приема не имеет, но позволяет уменьшить негативные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами. Указанную дозу оставляют на 1 мес, а затем постепенно, во избежание синдрома «отмены», снижают. Общая длительность лечения после достижения ремиссии не менее 6 мес. Следует помнить, что у взрослых, как и у детей, риск возникновения обострения снижается при увеличении общей длительности лечения.

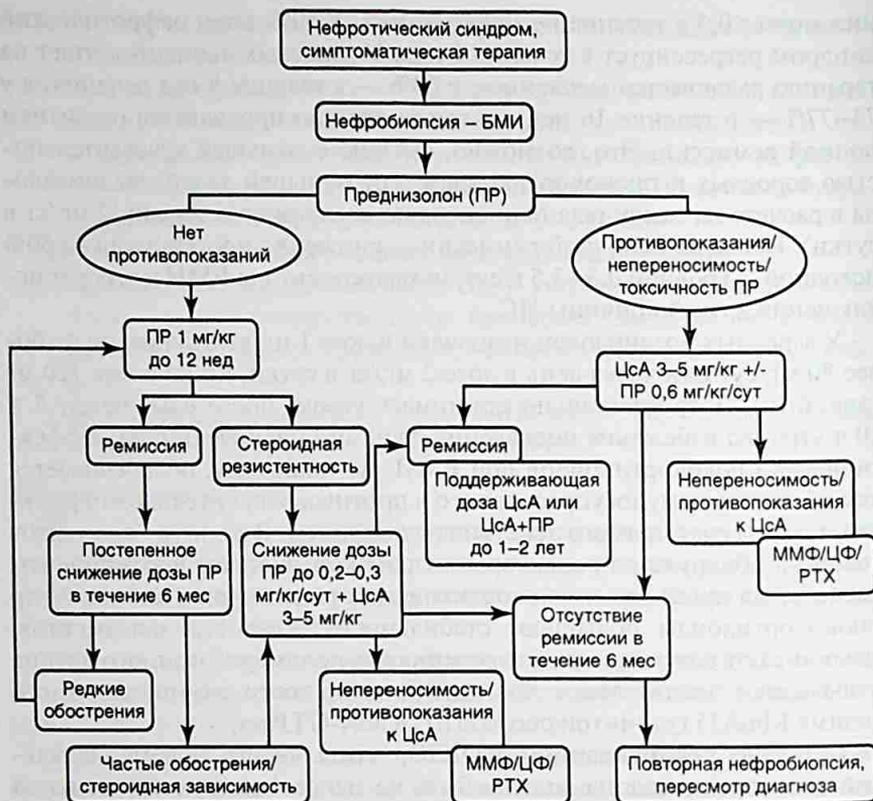


Рис. 6.10. Тактика лечения болезни минимальных изменений. ПР — преднизолон, ЦсА — циклоспорин А, ММФ — микофенолата мофетил, ЦФ — циклофосфамид, РТХ — ритуксимаб (Шилов Е.М., 2016) [12]

Снижение дозы преднизолона возможно по следующей схеме:

- ▶ на 0,4 мг/кг за 48 ч 1 раз в 2 нед до дозы 30–40 мг/48 ч;
- ▶ затем более медленное снижение — 0,1 мг/кг за 48 ч 1 раз в 2 нед;
- ▶ после достижения дозы 20 мг/48 ч продолжают постепенное снижение дозы по 2,5 мг 1 раз в 2 нед до полной отмены.

У пациентов старше 65 лет из-за высокого риска токсичности и, возможно, большей эффективности преднизолона в пожилом возрасте начальную терапию начинают в той же дозе, но уже через 4 нед лечения, независимо от результата, дозу снижают. Одновременно рекомендуется перевод на альтернирующий прием в дозе 1,6 мг/кг за 48 ч (не более

120 мг через день) еще на 4 нед. В связи с меньшей вероятностью рецидива и, как упоминалось, большим риском токсичности у пожилых людей снижение дозы преднизолона может происходить в более быстром темпе — по 0,4 мг/кг за 48 ч каждые 2 нед до дозы 1,2 мг/кг за 48 ч. При отсутствии ремиссии эту дозу оставляют еще на 4 нед и затем продолжают снижение по общей схеме до минимальной поддерживающей с общей длительностью лечения до 6 мес.

В отличие от детей, ответ взрослых на лечение ГК более медленный, и в течение 8 нед терапии ГК только 50–60% взрослых пациентов выходят из НС, а в течение 16 нед — 75–80%. В связи с этим при отсутствии эффекта лечение преднизолоном в максимальной дозе рекомендуют продолжать до 16 нед.

Отсутствие эффекта на протяжении по крайней мере 16 нед лечения принято расценивать как **стероидную резистентность**. Наличие стероидной резистентности нехарактерно для БМИ и позволяет обсуждать проведение повторной нефробиопсии и/или пересмотра диагноза в пользу другой причины нефротического синдрома, в первую очередь ФСГС.

При отсутствии эффекта в течение 16 нед (3–20% случаев) лечения дозу преднизолона постепенно (по указанной выше схеме) снижают до поддерживающей (0,2–0,3 мг/кг в сутки) и присоединяют иммуносупрессивную терапию (см. рис. 6.10). Препаратом выбора в лечении подоцитопатий считают циклоспорин А, учитывая, что этот препарат обладает не только иммуносупрессивным, но и непосредственным действием на уровне цитоскелета подоцитов.

После наступления ремиссии в последующем у пациентов с БМИ возможны рецидивы — развитие нефротического синдрома или изолированной протеинурии более 300 мг/сут после достигнутой ранее полной ремиссии. Риск рецидива у взрослых меньше, чем у детей, хотя и составляет, по разным данным, от 30 до 80%. Обострения могут быть спонтанными, однако чаще провоцируются инфекционным процессом. В последнем случае купирование воспалительного/инфекционного процесса может привести к спонтанной ремиссии БМИ. При редких обострениях, как правило, сохраняется такая же чувствительность к преднизолону, как и в дебюте заболевания. Поэтому при редких обострениях с развитием нефротического синдрома преднизолон назначают по той же схеме, что и в дебюте заболевания.

При редких рецидивах БМИ, проявляющихся изолированной протеинурией ненефротического уровня, возможно назначение нефропротективной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых

рецепторов) без применения глюкокортикоидов. При подозрении на иную причину протеинурии (не БМИ) возможно проведение повторной нефробиопсии.

Частым рецидивированием считают наличие двух обострений или более в течение 6 мес либо трех или более в течение 12 мес после достигнутой ранее ремиссии. Если рецидив протеинурии развивается при снижении дозы глюкокортикоидов или в течение 2 нед, после их отмены используют термин «**стероидная зависимость**». При частых обострениях и стероидной зависимости, как правило, сохраняется чувствительность к преднизолону, однако частое длительное назначение его в больших дозах приводит к развитию серьезных побочных эффектов:

- ▶ ятрогенный синдром Кушинга;
- ▶ стероидный диабет;
- ▶ задержка жидкости;
- ▶ артериальная гипертензия;
- ▶ инфекции;
- ▶ миопатия;
- ▶ остеопороз с патологическими переломами;
- ▶ стероидные язвы желудка;
- ▶ катаракта;
- ▶ кожные изменения;
- ▶ психические расстройства и др.

В случаях стероидной зависимости, частых обострений, развития стероидной токсичности, а также при наличии относительных противопоказаний для назначения преднизолона (выраженное ожирение, декомпенсированный сахарный диабет, выраженный остеопороз, психические расстройства) и при стероидной резистентности терапия БМИ проводится с использованием иммуносупрессивной терапии (цитостатики и/или биологические препараты).

Хотя при БМИ у взрослых можно рассчитывать на развитие ремиссии в течение 4–8 нед по крайней мере у 60% пациентов, прием преднизолона в высокой дозе в течение 4–16 нед и последующее его постепенное снижение на протяжении по крайней мере 6 мес могут приводить к развитию серьезных побочных эффектов. В связи с этим, помимо назначения преднизолона и/или цитостатиков и биологических препаратов для лечения обострения, лечение БМИ включает не только терапию, направленную на лечение и профилактику осложнений нефротического синдрома, но и на профилактику осложнений лечения глюкокортикоидами.

Стероидный остеопороз. Одно из наиболее частых и серьезных инвалидизирующих осложнений приема глюкокортикоидов — потеря костной ткани с развитием остеопороза и костных переломов. Риск развития переломов зависит от суточной и кумулятивной дозы ГК, при этом отрицательное влияние на костную ткань оказывают не только высокие, но и низкие (2,5–7,5 мг/сут) дозы преднизолона.

Потеря костной ткани при гиперкортицизме носит диффузный характер, поражая как трубчатые, так и губчатые кости, с предрасположенностью к поражению осевого скелета с развитием спонтанных переломов позвонков или ребер. Кроме того, при длительном приеме глюкокортикоидов у 9–40% пациентов развивается асептический некроз головки бедренной кости.

Основной механизм развития стероидного остеопороза заключается в прямом действии глюкокортикоидов на остеобласты и остеокласты со снижением продукции и тех, и других и увеличении апоптоза остеобластов, что приводит к увеличению продолжительности жизни остеокластов. В начале терапии глюкокортикоидами резорбция кости повышается. Именно на первых стадиях стероидного остеопороза потеря костной ткани наиболее значительна и переломы костей возникают, как правило, в течение первых 3–6 мес от начала терапии. В целом риск переломов зависит от длительности лечения и дозы преднизолона. При длительном приеме глюкокортикоидов резорбция кости с повышенной сменяется на пониженную из-за супрессии остеокластов, и, таким образом, подавленными оказываются как процесс образования кости, так и резорбция кости, но подавление образования кости преобладает.

Профилактика остеопороза начинается с коррекции стиля жизни, включая прекращение курения и избыточного потребления алкоголя, умеренные физические нагрузки, адекватную по калорийности и содержанию белков и соли диету. Важно знать, что ограничение в диете соли уменьшает экскрецию кальция, что объясняют натриево-кальциевыми взаимодействиями как в проксимальном, так и в дистальном канальцах.

Для профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, получающим глюкокортикоиды, рекомендуется назначение кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (колекальциферола) (800–1000 МЕ/сут). Глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают его почечную экскрецию. Витамин D, напротив, увеличивает кишечную абсорбцию кальция. Однако только кальция и витамина D, как правило, недостаточно для предотвращения потери костной массы и уменьшения риска переломов, они должны рассматриваться как до-

полнительная терапия в лечении и профилактике стероидного остеопороза. Гораздо более высокой биологической активностью по сравнению с колекальциферолом при приеме глюкокортикоидов обладают активные формы витамина D — кальцитриол (1,25 дигидроксивитамин D) и альфакальцидол. Хотя кальцитриол и альфакальцидол более эффективны для защиты костной ткани, однако из-за риска развития гиперкальциемии и гиперкальциурии и при отсутствии других показаний для их назначения, в частности почечной дисфункции, их используют реже.

Кальцитриол, образующийся в почках при гидроксилировании кальцидиола (25-гидроксивитамина D), является самым активным метаболитом, считающимся гормоном. Альфакальцидол — пролекарство, предшественник кальцитриола, он превращается в кальцитриол, метаболизируясь в печени. После приема внутрь альфакальцидол (в отличие от кальцитриола) действует более медленно, что снижает риск гиперкальциемии. При остеопорозе средняя терапевтическая доза кальцитриола составляет 0,5 мкг/сут, альфакальцидиола — 1,0 мкг/сут. В связи с риском развития гиперкальциурии при приеме этих препаратов рекомендуют измерение суточной экскреции кальция. При появлении выраженной гиперкальциурии (>400 мг/сут) к терапии могут быть присоединены тиазиды, имеющие гипокальциурическое действие и оказывающие защитный эффект в отношении образования камней и возможной потери костной ткани.

Петлевые диуретики, в отличие от тиазидов, увеличивают экскрецию кальция, что также необходимо принимать во внимание у пациентов с отечным синдромом. Тем не менее эффект активных форм витамина D в отношении увеличения плотности костной ткани при терапии ГК оказывается довольно умеренным по сравнению с эффектом бифосфонатов, которые в настоящее время считаются терапией первой линии стероидного остеопороза и эффективность которых при стероидном остеопорозе продемонстрирована в клинических исследованиях. Бифосфонаты ингибируют распад гидроксиапатита и, таким образом, эффективно подавляют резорбцию кости. Их назначение рекомендуется при длительности лечения ГК более 3 мес при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов (женщины в период постменопаузы, пожилые люди, указание на ранее перенесенные переломы в анамнезе). Более того, в группе высокого риска их применение экономически эффективно. Прием бифосфонатов рекомендуется на протяжении всего периода приема ГК. При этом пациенты должны продолжать прием кальция и витамина D в адекватных дозах.

Осторожно назначают бифосфонаты женщинам детородного периода в связи с возможным риском для плода. Данные об эффективности и безопасности бифосфонатов у пациентов с СКФ <30–35 мл/мин недостаточны в связи с отсутствием проспективных исследований у этой группы пациентов. Есть данные о нефротоксичности бифосфонатов [в частности, золедроновой кислоты (Золедроната*) и памидроновой кислоты (Памидроната*)] с развитием при их применении острого тубулоинтерстициального нефрита и, вследствие прямого токсического действия на подоциты, коллапсирующего варианта ФСГС. Наиболее безопасной в плане нефротоксичности представляется в настоящее время ибандроновая кислота (Ибандронат*).

Среди потенциальных побочных эффектов при длительном приеме бифосфонатов — остеонекроз челюсти, риск которого повышается при:

- ▶ плохой гигиене полости рта;
- ▶ проведении инвазивных зубоврачебных процедур, в том числе экстракции и протезировании зубов;
- ▶ длительном внутривенном введении бифосфонатов в больших дозах.

Оказывает ли негативное влияние на развитие остеонекроза проводимая этим пациентам химиотерапия или прием глюкокортикоидов, окончательно не ясно. Описаны также атипичные переломы других локализаций и их плохое заживление, в частности диафиза бедренной кости, но их риск достаточно низкий (~2 случая на 10 000 пациентов в год).

При наличии противопоказаний для бифосфонатов или при их непереносимости, при необходимости усиления терапии назначают кальцитонин, который, однако, не является терапией первой линии при лечении стероидного остеопороза. Кальцитонин уменьшает потерю костной ткани, ингибируя резорбцию кости остеокластами. Кроме того, отмечено, что кальцитонин может уменьшать боли при переломах позвоночника.

Анаболическим эффектом на образование костной ткани обладает рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон терипаратид. Его ежедневное назначение предупреждает индуцируемое глюкокортикоидами усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов, снижение числа остеобластов, уменьшение остеогенеза и прочности кости. Показана эффективность терипаратида в отношении повышения плотности костной ткани у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами. Однако при остеопорозе, индуцируемом глюкокортикоидами, эффект

терипаратида менее выражен (по сравнению с другими формами остеопороза). При этом имеют значение большая доза ГК, наличие почечной дисфункции, сопутствующая терапия, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 и др. Наибольший эффект при назначении терипаратида ожидается в случае исходно очень низкой плотности костной ткани, а также у пациентов с переломами костей, несмотря на лечение бифосфонатами.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение БМИ.
2. Как называется в отечественной литературе БМИ?
3. Каковы существенные особенности морфологической и иммуноморфологической картины БМИ?
4. Укажите метод, позволяющий выявить специфические изменения базальной мембраны, характерные для БМИ.
5. Назовите состояния, ассоциированные с БМИ.
6. Дайте характеристику клинической картины БМИ.
7. Перечислите препараты иммуносупрессивной терапии первой и второй линии, используемые в лечении БМИ.

Болезнь минимальных изменений у детей

Как уже упоминалось, болезнь минимальных изменений (БМИ) — непролиферативная гломерулопатия, не имеющая каких-либо морфологических критериев при световой микроскопии, обусловленная иммунным или неиммунным повреждением подоцитов (подоцитопатия), которое диагностируется исключительно при ультраструктурном анализе в виде диффузного слияния ножковых отростков подоцитов. С повреждением подоцитов связано преобладание в клинической картине заболевания нефротического синдрома.

Эпидемиология

- ▶ БМИ составляет 76,6% всех морфологических вариантов первичного ГН у детей.
- ▶ Чаще встречается у детей раннего возраста.
- ▶ БМИ чаще отмечается у мальчиков в соотношении 2:1.
- ▶ Возможны семейные формы, обусловленные мутациями генов структурных белков подоцита.
- ▶ Рецидивов в трансплантате нет.

Классификация

Первичная (идиопатическая) болезнь минимальных изменений

Основой развития идиопатического нефротического синдрома у детей считают дисфункцию Т-клеточного звена иммунной системы или генетические мутации. Однако БМИ может быть вызвана множеством других патологических состояний, таких как аллергия, онкопатология, лекарственные воздействия.

Генетически обусловленная болезнь минимальных изменений

Связана с генами:

- ▶ шелевой диафрагмы и цитоскелета подоцитов — *NPHS1*, *NPHS2*, *TRCP6*, *CD2AP*, *ACTN4*, *INF2*, *MYH9*, *MYO1E*;
- ▶ фосфолипазы — *PLCE1*;
- ▶ гломерулярной базальной мембраны — *LAMB2*;
- ▶ факторов транскрипции — *WT1*, *LMX1B*;
- ▶ лизосомных белков — *SCARB2*;
- ▶ митохондриальных белков — *COQ2*;
- ▶ посредника реструктуризации ДНК-нуклеосомы — *SMARCA11*.

Состояния, ассоциированные с болезнью минимальных изменений

▶ Аллергическая реакция на:

- пыльцу;
- грибы;
- коровье молоко;
- домашнюю пыль;
- укусы пчел, медуз;
- шерсть кошки.

▶ Лекарственные препараты:

- НПВП;
- ампициллин;
- препараты золота;
- препараты лития;
- ртутьсодержащие препараты;
- триметадон.

▶ Злокачественные заболевания:

- болезнь Ходжкина;
- неходжкинская лимфома;
- рак толстой кишки;
- карцинома легких.

▶ Другие:

- вирусная инфекция;
- болезнь Кимуры;

- сахарный диабет;
- миастения *gravis*;
- вакцинация.

Механизм развития

Следует рассматривать два механизма развития БМИ.

- ▶ **Иммуноопосредованный.** В настоящее время исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали высокую активность Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию. В последующем происходит дифференцировка Т-клеток с преимущественным образованием Th2, экспрессирующих интерлейкин-4 и интерлейкин-13. Более того, активация NFκB транскрипционного фактора наблюдается при всех случаях рецидивов НС при БМИ. Антагонист NFκB — IκB, концентрация которого под влиянием глюкокортикоидов увеличивается. Эффективность ритуксимаба при лечении БМИ предполагает роль В-клеток в патогенезе БМИ.
- ▶ **Неиммунный.** Структура подоцита меняется в результате изменения структурных белков подоцитов, обусловленного мутациями генов. До 66% случаев НС на первом году жизни у детей составляет генетически обусловленный нефротический синдром. Частота генетических форм НС у детей при идиопатическом НС неизвестна. Однако следует помнить, что морфологический диагноз БМИ у детей с генетически обусловленным НС носит транзиторный характер, так как в последующем он трансформируется в ФСГС. Неиммунный характер формирования БМИ определяет развитие стероидрезистентной формы БМИ.

Клиническая картина

БМИ клинически проявляется внезапно развившимся НС. Отягощенный аллергологический анамнез и аллергические проявления у детей с БМИ наблюдаются в 30–70% случаев (в отличие от других форм гломерулонефрита). Триггерными факторами могут быть ОРВИ, детские инфекции, атопические реакции.

Артериальная гипертензия наблюдается крайне редко и характеризуется кратковременностью. Повышение артериального давления при БМИ связано с компенсаторным механизмом в ответ на выраженную гиповолемию. При резкой гиповолемии возможно развитие нефротического криза с болями в животе, кожной эритемой и сердечно-сосудистым шоком с циркуляторной недостаточностью.

Течение БМИ делится на:

- ▶ острое с исходом в стойкую ремиссию (20–30%);
- ▶ рецидивирующее;
- ▶ часто рецидивирующее течение.

По отношению к стероидной терапии выделяют следующие формы:

- ▶ стероидчувствительную;
- ▶ стероидзависимую;
- ▶ стероидрезистентную.

Диагностика

Диагноз БМИ устанавливают при наличии:

- ▶ клинико-лабораторных изменений, характерных для НС;
- ▶ быстрого положительного ответа на стероидную терапию.

Морфологическая диагностика — резервный метод при атипичном клиническом ответе на терапию.

Морфологические критерии

- ▶ **Световая микроскопия.** На светооптическом уровне — при БМИ клубочек выглядит неповрежденным, иногда может присутствовать минимальная мезангиальная пролиферация (до трех клеток), что создает трудности в дифференциации с минимальными изменениями при мезангиопролиферативном гломерулонефрите. У детей с часто рецидивирующим БМИ некоторые клубочки могут быть инволютированы. Клетки канальцев инфильтрированы белками и липидами из-за увеличенной реабсорбции. Наличие атрофии и фиброза канальцев должно вызвать подозрение на наличие ФСГС.
- ▶ **Иммуногистохимия.** При иммуногистохимическом исследовании отмечается отсутствие отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента.
- ▶ **Электронная микроскопия.** Диффузное «сглаживание» ножек подоцитов — гистологический маркер БМИ при сочетании с вышеизложенной картиной при световой микроскопии и иммуногистохимическом исследовании.

Клиническая диагностика

Клиническая диагностика идиопатической БМИ должна базироваться на развитии НС у детей раннего и дошкольного возраста.

- ▶ Наличие в анамнезе состояний, ассоциированных с БМИ, и ранний возраст дебюта НС следует рассматривать как факторы, определяющие развитие БМИ.
- ▶ Развитие НС на первом году жизни и в подростковом возрасте должно насторожить врача в пользу генетически обусловленного НС или другой морфологической формы НС.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ГН, дебютирующими НС.

Дифференциальная диагностика проводится в случае развития стероидзависимой и стероидрезистентной форм НС.

Клинические проявления БМИ не различаются при идиопатическом и вторичном вариантах заболевания. В связи с этим дифференциальная диагностика должна базироваться на исключении всех возможных причин вторичного БМИ.

Детальное морфологическое исследование ткани почки, в том числе иммуногистохимическая и электронная микроскопия, обязательно для диагностики БМИ.

Лечение

Лечение первого эпизода стероидчувствительного нефротического синдрома

При развитии НС у детей до года перед началом терапии глюкокортикоидами следует провести биопсию почки.

Терапия глюкокортикоидами (преднизолон) на период не менее 12 нед.

Применять преднизолон внутрь ежедневно в 1 или 2 приема в начальной дозе 60 мг/м² в сутки или 2 мг/кг в сутки, максимально до 60 мг/сут.

Назначать преднизолон внутрь ежедневно в течение 4–6 нед, с последующим переходом на прием препарата через день (альтернирующий прием), начиная с дозы 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг) через день в 1 прием в течение 2–5 мес с постепенным снижением дозы (поддерживающая терапия).

Не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять ингибиторы АПФ или БРА у пациентов при отсутствии артериальной гипертензии для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ.

Лечение рецидивирующей формы нефротического синдрома у детей с болезнью минимальных изменений

Терапия глюкокортикоидами у детей с редкими рецидивами стероидчувствительного НС при БМИ

- ▶ Преднизолон в дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг (максимально 60 мг/сут) в 1 или 2 приема до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия в течение 3 дней.
- ▶ После достижения ремиссии назначается преднизолон в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимально 40 мг) через день в течение как минимум 4 нед.

Терапия глюкокортикоидами у детей с часто рецидивирующими и стероидзависимыми формами стероидчувствительного НС при БМИ

- ▶ При рецидивах часто рецидивирующих и стероидзависимых форм стероидчувствительного НС назначать преднизолон ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3 дней, и затем преднизолон в режиме через день в течение не менее чем 3 мес.
- ▶ У детей с часто рецидивирующими и стероидзависимыми формами стероидчувствительного НС назначать преднизолон в режиме через день в как можно более низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов.
- ▶ У детей со стероидзависимыми формами стероидчувствительного НС для поддержания ремиссии назначать преднизолон ежедневно в максимально низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов в тех случаях, когда режим приема через день неэффективен.
- ▶ У детей с часто рецидивирующими и стероидзависимыми формами стероидчувствительного НС, получающих преднизолон в режиме через день, на период эпизодов респираторных и других инфекций назначать преднизолон ежедневно с целью уменьшения риска обострений.

Лечение часто рецидивирующих и стероидзависимых форм стероидчувствительного нефротического синдрома стероидсберегающими препаратами

Алкилирующие препараты показаны при лечении часто рецидивирующей и стероидзависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ.

- ▶ Назначать стероидсберегающие препараты детям с часто рецидивирующей и стероидзависимой формами стероидчувствительного

НС в тех случаях, когда развиваются побочные эффекты терапии глюкокортикоидами.

- ▶ При часто рецидивирующих и стероидзависимых формах стероидчувствительного НС использовать в качестве стероидсберегающих препаратов алкилирующие агенты — циклофосфамид или хлорамбуцил.
- ▶ Назначать циклофосфамид в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 8–12 нед (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг).
- ▶ Не начинать терапию циклофосфамидом до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия с помощью глюкокортикоидов.
- ▶ Назначать хлорамбуцил в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки в течение 8 нед (максимальная кумулятивная доза 11,2 мг/кг) в качестве альтернативы циклофосфамиду.
- ▶ Не проводить второй курс алкилирующих препаратов.

Левамизол при лечении часто рецидивирующей и стероидзависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ назначают в дозе 2,5 мг/кг через день в течение как минимум 12 мес, так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы.

Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус) при лечении часто рецидивирующей и стероидзависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ.

- ▶ Применять циклоспорин в начальной дозе 4–5 мг/кг в сутки в 2 приема.
- ▶ Применять такролимус в начальной дозе 0,1 мг/кг в сутки в 2 приема вместо циклоспорина в случае выраженных косметических побочных эффектов циклоспорина.
- ▶ Мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина для уменьшения токсичности.
- ▶ Назначать ингибиторы кальцинейрина в течение как минимум 12 мес, так как у большинства детей при их отмене развиваются обострения.

Микофенолаты при лечении часто рецидивирующей и стероидзависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ. Назначают микофенолата мофетил в начальной дозе 1200 мг/м² в сутки или микофеноловую кислоту начальной дозе 720 мг/м² в 2 приема в течение как минимум 12 мес, так как у большинства детей при отмене микофенолата мофетила развиваются рецидивы.

Ритуксимаб при лечении часто рецидивирующей и стероидзависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ.

- ▶ Применять ритуксимаб только у тех детей со стероидзависимой формой стероидчувствительного НС, у кого частые рецидивы возникают, несмотря на применение оптимальных комбинаций преднизолона и стероидсберегающих препаратов, или у тех, у кого развиваются серьезные побочные эффекты этой терапии.
- ▶ Не использовать мизорибин в качестве стероидсберегающего препарата при часто рецидивирующей и стероидзависимой форме стероидчувствительного НС при БМИ.
- ▶ Не использовать азатиоприн в качестве стероидсберегающего препарата при часто рецидивирующей и стероидзависимой форме стероидчувствительного НС при БМИ.

Показания к биопсии почки у детей со стероидчувствительным НС при БМИ

- ▶ Отсутствие эффекта при рецидивах после первоначального ответа на глюкокортикоиды;
- ▶ высокий индекс подозрения в отношении иной основной патологии;
- ▶ ухудшение функции почек у детей, получающих ингибиторы кальцинейрина.

Лечение стероидрезистентной формы нефротического синдрома при болезни минимальных изменений

Оценка состояния детей со стероидрезистентным НС: лечение проводить глюкокортикоидами как минимум 8 нед, прежде чем констатировать стероидрезистентность.

Для оценки детей со стероидрезистентным НС необходимы:

- ▶ диагностическая биопсия почки;
- ▶ оценка функции почек по СКФ и расчетной СКФ;
- ▶ количественная оценка экскреции белка.

Рекомендации по лечению стероидрезистентного НС

- ▶ Использовать ингибиторы кальцинейрина в качестве инициальной терапии у детей со стероидрезистентным НС.
- ▶ Проводить терапию ингибиторами кальцинейрина в течение как минимум 6 мес и прекращать ее, если к этому времени не достигнута частичная или полная ремиссия протеинурии.
- ▶ Продолжить терапию ингибиторами кальцинейрина в течение как минимум 12 мес, если через 6 мес достигнута хотя бы частичная ремиссия.
- ▶ Комбинировать терапию малыми дозами глюкокортикоидов с ингибиторами кальцинейрина.

- ▶ Проводить лечение ингибиторами АПФ или БРА детям со стероидрезистентным НС.
- ▶ При высокой активности стероидрезистентного НС следует использовать пульс-терапию метилпреднизолоном в сочетании с ингибиторами кальциейрина (табл. 6.9).

Таблица 6.9. Схема пульс-терапии Вальдо

Недели	Метилпреднизолон, 30 мг/кг внутривенно	Преднизолон, мг/кг через день	Циклоспорин А, мг/кг в сутки
1–2-я	3 раза в неделю	–	–
3–8-я	1 раз в неделю	2	6
9–29-я	–	1	3
30–54-я	–	0,5	3

У детей, не достигших ремиссии на фоне терапии ингибиторами кальциейрина:

- ▶ использовать микофенолата мофетил, высокие дозы глюкокортикоидов или комбинацию этих препаратов у детей, не достигших полной или частичной ремиссии на фоне лечения ингибиторами кальциейрина и глюкокортикоидами;
- ▶ не назначать циклофосамид детям со стероидрезистентным НС;
- ▶ у пациентов с рецидивом нефротического синдрома после достижения полной ремиссии возобновить терапию с использованием одной из следующих схем:
 - глюкокортикоиды внутрь;
 - возвращение к иммуносупрессивному препарату, который ранее был эффективен;
 - назначение альтернативного иммуносупрессивного препарата для уменьшения кумулятивной токсичности.

Иммунизация у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Для уменьшения риска тяжелых инфекций у детей со стероидчувствительным НС следует:

- ▶ проводить детям противопневмококковую вакцинацию;
- ▶ проводить вакцинацию против гриппа ежегодно детям и всем, кто проживает с ними совместно;
- ▶ отложить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока доза преднизолона не будет снижена до 1 мг/кг в сутки (<40 мг через день);

- ▶ живые вакцины противопоказаны детям, получающим стероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты;
- ▶ для уменьшения риска инфицирования детей с подавленным иммунитетом иммунизировать здоровых лиц, проживающих совместно с детьми, живыми вакцинами, но обеспечить отсутствие контакта детей с выделениями мочевой, пищеварительной и дыхательной систем вакцинированных лиц в течение 3–6 нед после вакцинации;
- ▶ при контакте с больными ветряной оспой непривитым детям, получающим иммуносупрессанты, при возможности назначать противозостерный иммуноглобулин.

Прогноз

Прогноз в целом, а также отдаленный прогноз, как правило, благоприятный при БМИ в случае чувствительности к глюкокортикоидам. У большинства детей развивается стойкая ремиссия. Прогноз в отношении функции почек также благоприятный.

Фактор неблагоприятного прогноза — генетически обусловленная БМИ.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение БМИ у детей.
2. Перечислите состояния, ассоциированные с БМИ.
3. Укажите основные механизмы развития БМИ у детей.
4. Дайте характеристику клинической картины БМИ.
5. Выделите основные принципы диагностики БМИ у детей.
6. Каковы особенности терапии часто рецидивирующей и стероид-зависимой формы стероидчувствительного НС при БМИ?
7. Каково назначение иммунизации у детей со стероидчувствительным НС?

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) (синоним — мембранозный гломерулонефрит) — вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующийся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Клеточная пролиферация при МН не выявляется.

Эпидемиология

МН составляет 12–23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита у взрослых и 1–5% у детей.

- ▶ Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30–50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (мужчины/женщины 2,2:1). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.
- ▶ У взрослых МН — самая частая причина нефротического синдрома — 20–40% случаев, у детей с НС выявляется менее чем в 2% случаев.
- ▶ Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%).
- ▶ МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиваться в трансплантате *de novo*.

Классификация, этиология

- ▶ **Первичная (идиопатическая) МН.** Основа формирования иммунных комплексов — образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка. У 70–80% пациентов выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R-AT) (преимущественно IgG4 класса). У 20–30% пациентов с первичной МН внутренние антигены клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы.
- ▶ **Вторичная МН** — результат специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий.
- ▶ **Аллоиммунная МН.** Связана с фетоматеринской иммунизацией женщин антителами к нейтральной эндопептидазе (NEP) (мембраноассоциированному антигенному белку подоцитов) и развитием типичной МН у плода. Аллоиммунный механизм развития наблюдается в случае *de novo* развившейся посттрансплантационной МН у NEP-дефицитных реципиентов.

Патогенез

Механизм развития МН иммунокомплексный.

- ▶ *In situ* формируются иммунные комплексы из связанного с подоцитами антигена и аутоантител класса IgG, что ведет к активации комплемента по классическому пути 7 с образованием в субэпи-

телиальном пространстве мембраноатакующего комплекса — МАС (С5в-9). Основной субкласс антител при идиопатической МН — IgG4, при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранные депозиты и других субклассов — IgG1, IgG3 и др.

- ▶ МАС (С5в-9) вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию белков шелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия.

Клиническая картина

- ▶ НС (80%) у большинства больных развивается реже — протеинурия без НС (20%).
- ▶ Артериальная гипертензия в начале заболевания наблюдается редко, в дальнейшем она развивается у 20–50% больных.
- ▶ Содержание комплемента в сыворотке крови при первичной МН не изменено, при ряде вторичных форм (системная красная волчанка, вирусный гепатит В) может быть снижено.
- ▶ При вторичной форме отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего развитие МН.
- ▶ У больных мембранозной нефропатией с НС чаще, чем при других морфологических вариантах ГН, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17%), легочные тромбоэмболии (17%).

Диагностика

Диагноз МН основывается на данных морфологического исследования.

Морфологические критерии

Общие признаки:

- ▶ на светооптическом уровне — изменение капиллярной стенки за счет утолщения гломерулярной базальной мембраны, отсутствие клеточной пролиферации, при иммуногистохимическом исследовании — фиксация разных классов IgG и компонентов комплемента (С3, С5в-9);

Эпидемиология

МН составляет 12–23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита у взрослых и 1–5% у детей.

- ▶ Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30–50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (мужчины/женщины 2,2:1). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.
- ▶ У взрослых МН — самая частая причина нефротического синдрома — 20–40% случаев, у детей с НС выявляется менее чем в 2% случаев.
- ▶ Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%).
- ▶ МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиться в трансплантате *de novo*.

Классификация, этиология

- ▶ **Первичная (идиопатическая) МН.** Основа формирования иммунных комплексов — образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка. У 70–80% пациентов выявляются антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R-AT) (преимущественно IgG4 класса). У 20–30% пациентов с первичной МН внутренние антигены клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы.
- ▶ **Вторичная МН** — результат специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий.
- ▶ **Аллоиммунная МН.** Связана с фетоматеринской иммунизацией женщин антителами к нейтральной эндопептидазе (NEP) (мембраноассоциированному антигенному белку подоцитов) и развитием типичной МН у плода. Аллоиммунный механизм развития наблюдается в случае *de novo* развившейся посттрансплантационной МН у NEP-дефицитных реципиентов.

Патогенез

Механизм развития МН иммунокомплексный.

- ▶ *In situ* формируются иммунные комплексы из связанного с подоцитами антигена и аутоантител класса IgG, что ведет к активации комплемента по классическому пути 7 с образованием в субэпи-

телиальном пространстве мембраноатакующего комплекса — МАС (С5в-9). Основной субкласс антител при идиопатической МН — IgG4, при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранозные депозиты и других субклассов — IgG1, IgG3 и др.

- ▶ МАС (С5в-9) вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия.

Клиническая картина

- ▶ НС (80%) у большинства больных развивается реже — протеинурия без НС (20%).
- ▶ Артериальная гипертензия в начале заболевания наблюдается редко, в дальнейшем она развивается у 20–50% больных.
- ▶ Содержание комплемента в сыворотке крови при первичной МН не изменено, при ряде вторичных форм (системная красная волчанка, вирусный гепатит В) может быть снижено.
- ▶ При вторичной форме отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего развитие МН.
- ▶ У больных мембранозной нефропатией с НС чаще, чем при других морфологических вариантах ГН, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17%), легочные тромбозы (17%).

Диагностика

Диагноз МН основывается на данных морфологического исследования.

Морфологические критерии

Общие признаки:

- ▶ на светооптическом уровне — изменение капиллярной стенки за счет утолщения гломерулярной базальной мембраны, отсутствие клеточной пролиферации, при иммуногистохимическом исследовании — фиксация разных классов IgG и компонентов комплемента (С3, С5в-9);

- ▶ при электронной микроскопии — субэпителиальные депозиты (рис. 6.11).

Стадии МН (рис. 6.12)

- ▶ На 1-й стадии светооптически базальная мембрана не изменена, а при электронной микроскопии на ее эпителиальной стороне выявляют гранулы электронно-плотного материала (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента). Изменения очаговые, сегментарные.
- ▶ На 2-й стадии светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов — «пунктирность», «шипики» на эпителиальной стороне мембраны. Электронно-микроскопически выявляют диффузно распределенные по базальной мембране всех капилляров субэпителиальные гранулы электронно-плотного материала.
- ▶ На 3-й стадии МН светооптические признаки — выраженное диффузное утолщение и неравномерное окрашивание стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют замурованные веществом базальной мембраны отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем в первых двух стадиях.
- ▶ В 4-й стадии базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты.

Первые две стадии морфологических изменений выявляют у больных на первом-втором году болезни, когда возможны обратное развитие протеинурии и ремиссия НС в результате регресса мембранозной трансформации клубочков. 3-ю стадию МН наблюдают на четвертом-пятом году болезни, клинически она проявляется высокой протеинурией, НС, возможно формирование почечной недостаточности. 4-ю стадию морфологических изменений наблюдают в период от 5 до 10 лет болезни и позднее, эти изменения, как правило, необратимые, клубочковые изменения усугублены явлениями склероза в интерстиции, сосудистыми изменениями. Клинически для этой стадии характерны явления почечной недостаточности, артериальная гипертензия.

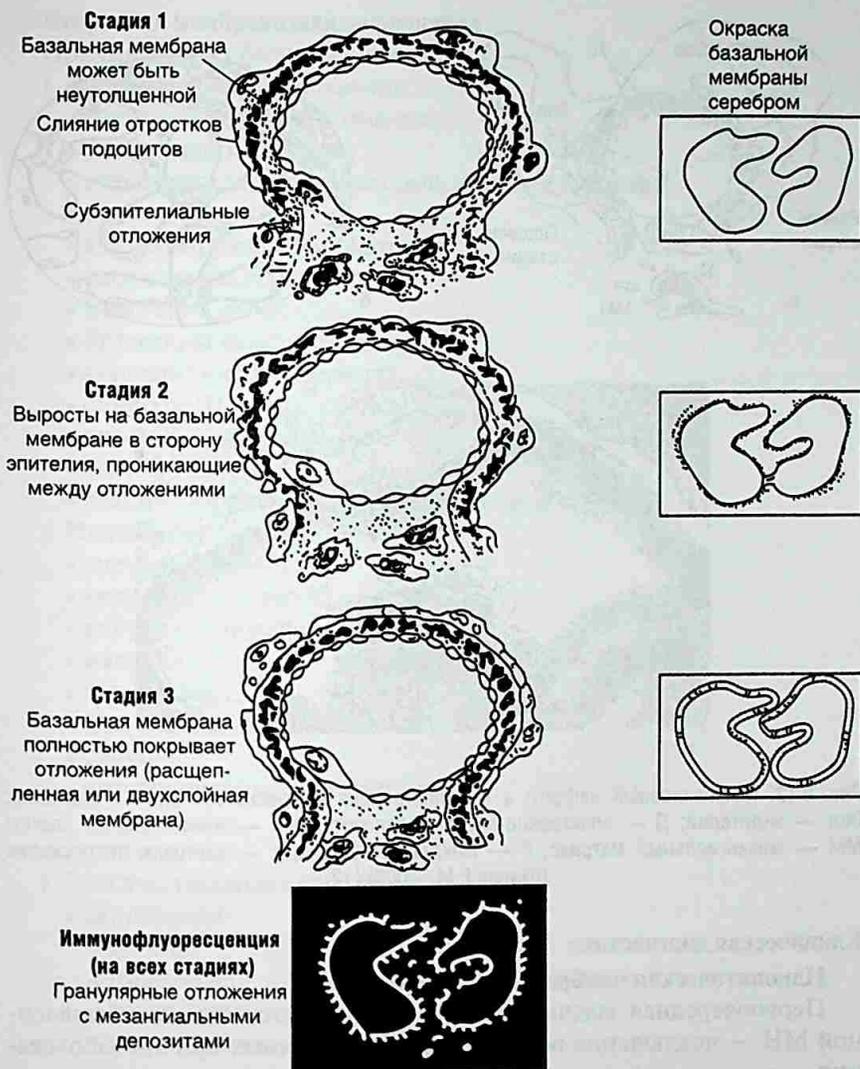


Рис. 6.11. Мембранозный гломерулонефрит

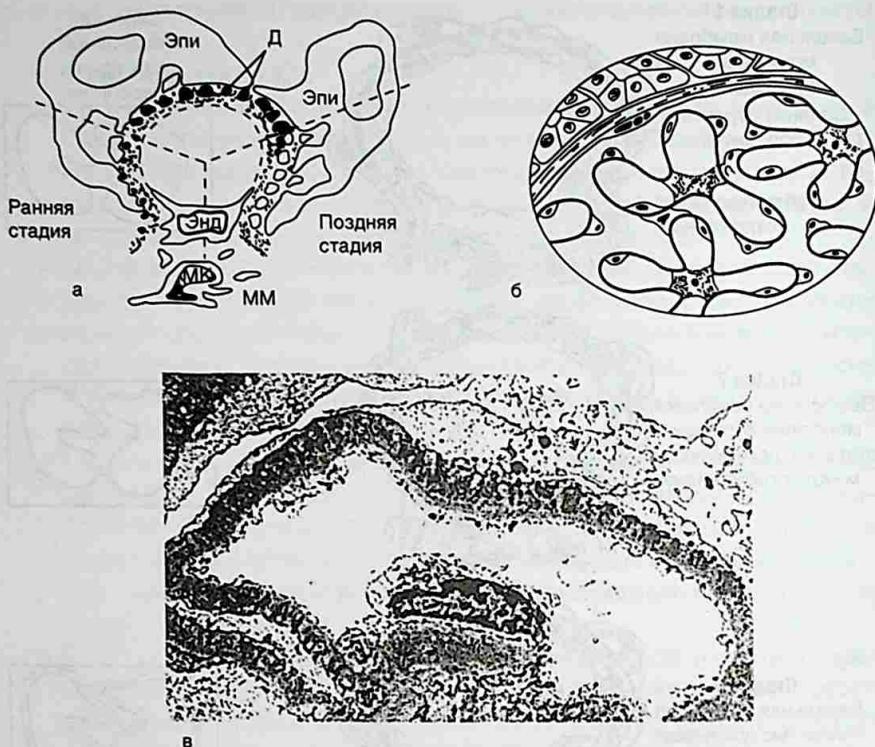


Рис. 6.12. Мембранозный нефрит: а — электронная микроскопия. Эпи — эпителий; Энд — эндотелий; Д — электронно-плотные депозиты; МК — мезангиальная клетка; ММ — мезангиальный матрикс; б — микрофотография; в — световая микроскопия (Шилов Е.М., 2008) [12]

Клиническая диагностика

Идиопатическая мембранозная нефропатия

Первоочередная задача обследования больного с впервые выявленной МН — исключение всех возможных вторичных причин заболевания.

- ▶ Тщательный сбор анамнеза.
- ▶ Комплексная оценка клинико-лабораторных данных.
- ▶ Проведение онкопоиска с целью исключения паранеопластического характера нефропатии у пациентов старшей возрастной группы (особенно старше 65 лет).

Вторичная мембранозная нефропатия

Причины могут быть следующие.

- ▶ Аутоиммунные заболевания:
 - системная красная волчанка;
 - ревматоидный артрит;
 - смешанное заболевание соединительной ткани;
 - дерматомиозит;
 - анкилозирующий спондилит;
 - системная склеродермия;
 - миастения *gravis*;
 - буллезный пемфигоид;
 - аутоиммунный тиреоидит;
 - синдром Шегрена;
 - височный артериит;
 - болезнь Крона;
 - реакция «трансплантат против хозяина».
- ▶ Инфекции:
 - вирусный гепатит В;
 - вирусный гепатит С;
 - вирус иммунодефицита человека;
 - малярия;
 - шистосомоз;
 - филяриоз;
 - сифилис;
 - энтерококковый эндокардит;
 - эхинококкоз;
 - лепра.
- ▶ Злокачественные опухоли:
 - карциномы:
 - легких;
 - пищевода;
 - толстой кишки;
 - молочной железы;
 - желудка;
 - почек;
 - яичников;
 - простаты;
 - полости рта;
 - гортани;

- не карциномы:
 - ходжкинская лимфома;
 - неходжкинская лимфома;
 - хроническая лимфоцитарная лейкемия;
 - мезотелиома, меланома;
 - опухоль Вильмса;
 - аденома печени;
 - ангиофолликулярная лимфома;
 - шваннома;
 - нейробластома;
 - ганглионейрома надпочечников.
- ▶ Лекарства/токсины:
 - препараты золота;
 - пеницилламины;
 - препараты ртути;
 - каптоприл;
 - пробенецид;
 - триметадон;
 - НПВП;
 - ингибиторы циклооксигеназы 2;
 - клопидогрел;
 - литий;
 - формальдегид;
 - углеводородные соединения.
- ▶ Редкие заболевания:
 - саркоидоз;
 - серповидноклеточная анемия;
 - поликистоз;
 - дефицит α_1 -антитрипсина;
 - болезнь Вебера–Кристиана;
 - первичный биллиарный цирроз;
 - системный мастоцитоз;
 - синдром Гийена–Барре;
 - уртикарный васкулит;
 - гемолитико-уремический синдром;
 - герпетиформный дерматит;
 - миелодисплазия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими протеинурическими формами ГН, для чего обязательно морфологическое исследование ткани почки.

Клинические проявления МН не различаются при идиопатическом и вторичном вариантах заболевания, в связи с этим дифференциальная диагностика должна базироваться на исключении всех возможных вторичных причин МН.

Детальное морфологическое исследование ткани почки, в частности уточнение преобладающего класса IgG, выявление антител к PLA2R при иммунофлюоресценции, а также обнаружение этих антител в сыворотке крови могут быть полезными при разграничении первичной и вторичной форм МН, однако диагностическая значимость и специфичность этих тестов необходимо исследовать.

Лечение

У больных идиопатической МН возможно развитие спонтанных ремиссий.

Спонтанные ремиссии

- ▶ Примерно у 20% пациентов с идиопатической МН развиваются полные спонтанные ремиссии НС (протеинурия $<0,3$ г/сут, подтвержденная дважды с интервалом исследования в 1 нед, при нормальном уровне альбумина сыворотки крови), у 15–20% — частичные спонтанные ремиссии НС (протеинурия $<3,5$ г/сут или снижение протеинурии $\geq 50\%$ исходно высокого уровня, подтвержденные дважды с интервалом исследования в 1 нед, сопровождающиеся улучшением или нормализацией показателя альбумина сыворотки крови).
- ▶ Приблизительно у 15–30% пациентов регистрируют один рецидив НС или более, у 50% обнаруживают персистирующий НС.
- ▶ Спонтанные ремиссии могут продолжаться 18–24 мес, но в большинстве случаев они крайне нестабильны.
- ▶ Частота достижения спонтанных ремиссий у больных МН тем ниже, чем более высокая протеинурия выявляется на момент постановки диагноза.
- ▶ Несмотря на нестабильность спонтанных ремиссий, при возможности их достижения прогноз у больных с МН более благоприятный, чем у пациентов с персистирующим НС.

- ▶ Предсказать, у кого из больных МН разовьется спонтанная ремиссия, не представляется возможным.
- ▶ По немногочисленным наблюдениям, у детей частота спонтанных ремиссий составляет от 30 до 75%. Они более вероятны при отсутствии артериальной гипертензии и при дебюте заболевания в более младшем возрасте.

Стратификация риска

Установлены основные факторы, с наибольшей точностью предсказывающие прогноз у пациентов с заболеваниями почек.

Наиболее значимые неблагоприятные прогностические признаки:

- ▶ высокая персистирующая протеинурия;
- ▶ нарушение функции почек на момент диагноза и/или ее ухудшение в течение 6 мес наблюдения.

С меньшей степенью доказательности в качестве предикторов прогрессирования МН рассматривают:

- ▶ мужской пол;
- ▶ возраст (старше 50 лет);
- ▶ наличие артериальной гипертензии;
- ▶ гистологические признаки тубулоинтерстициального фиброза и канальцевой атрофии;
- ▶ уровень экскреции с мочой IgG, C5B-9 и др.

Стратификация риска прогрессирования МН

- ▶ Низкий уровень риска прогрессирования МН, то есть с вероятностью 85–90% почечная недостаточность не разовьется в ближайшие 10 лет — у пациентов при:
 - протеинурии <4 г/сут;
 - нормальной функции почек на момент диагноза и сохранении ее в течение 6 мес наблюдения.
- ▶ Средний уровень риска прогрессирования — с вероятностью 50–55% прогрессирование ХБП через 10 лет — у пациентов при:
 - протеинурии 4–8 г/сут;
 - нормальной функции почек и без ее ухудшения в течение 6 мес наблюдения.
- ▶ Высокий уровень риска прогрессирования — с вероятностью 65–80% прогрессирование ХБП в течение 10 лет — у пациентов с МН при протеинурии более 8 г/сут, независимо от состояния функции почек; эта вероятность значительно увеличивается при:
 - сочетании протеинурии более 8 г/сут с нарушенной функцией почек;
 - выявлении тубулоинтерстициальных изменений в ткани почек.

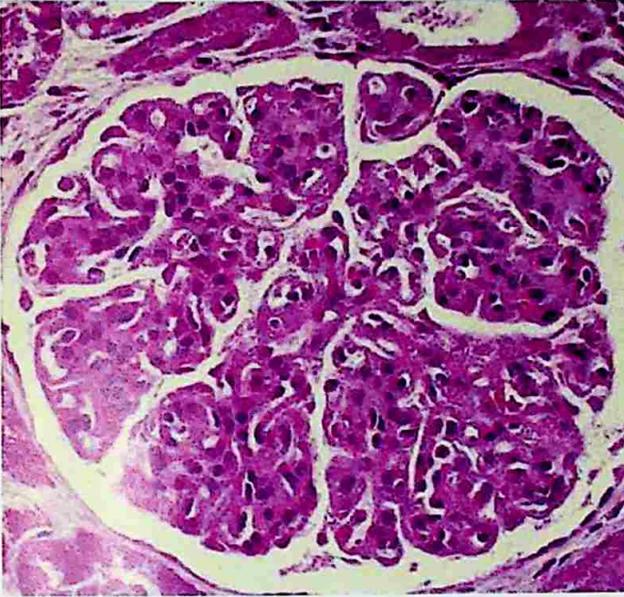


Рис. 6.15. Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Утолщение стенки капилляров обычно диффузное. Гиперклеточность в основном за счет пролиферации мезангия. Имеется интерпозиция островков мезангиоцитов в субэндотелиальную зону капиллярных петель [12]

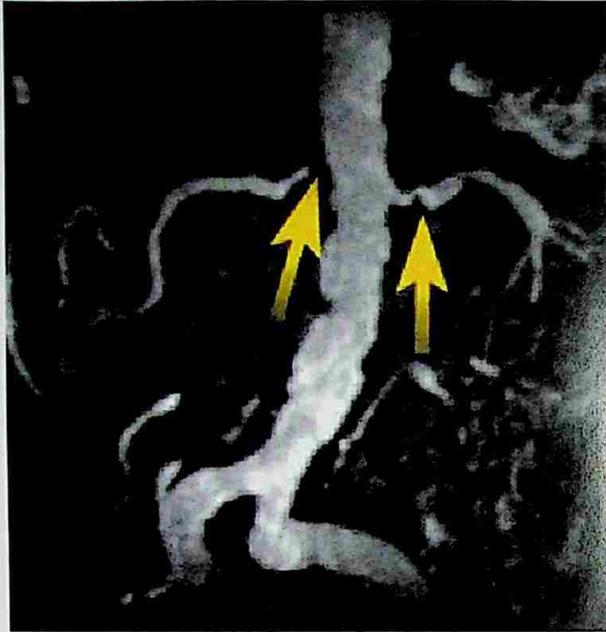


Рис. 7.1. Магнитно-резонансная ангиография (стрелками обозначен двусторонний стеноз почечных артерий)

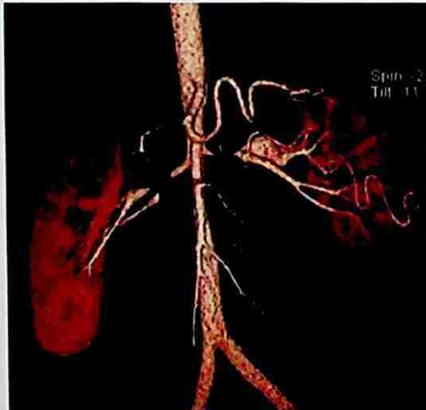


Рис. 7.2. Двусторонний стеноз почечных артерий, выявленный с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии

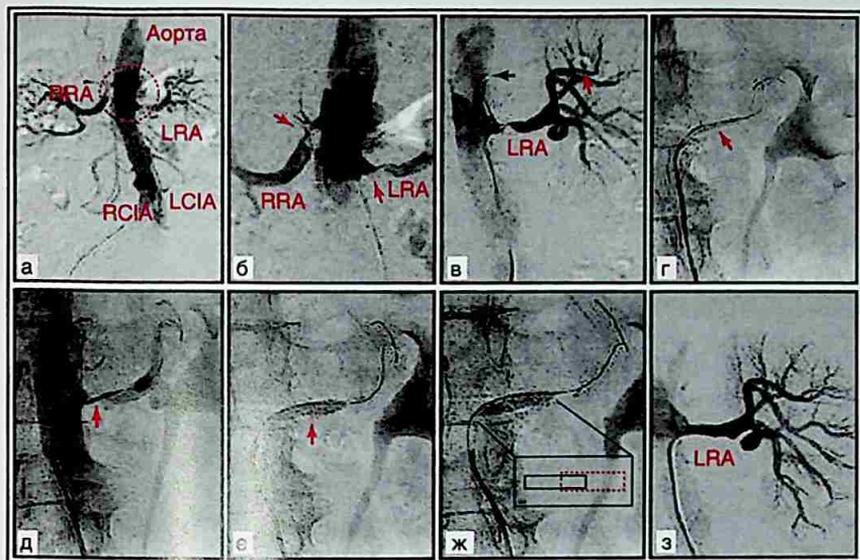
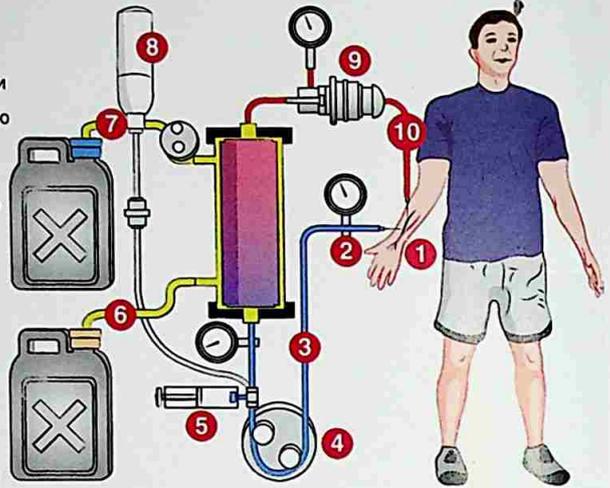


Рис. 7.3. Эндоваскулярное вмешательство при стенозе почечной артерии. Пример ангиопластики и стентирования почечной артерии: а — ангиограмма брюшной аорты, демонстрирующая двусторонний стеноз почечных артерий (отмечен кружком); б — более крупное изображение стеноза (отмечен стрелками); в — проводник диаметром 0,35 мм (отмечен красной стрелкой) проведен через стеноз по методике «po-touch» (черной стрелкой отмечен проводник диаметром 0,89 мм, установленный в просвете аорты); г — преддилатация с помощью обычного баллона для ангиопластики (отмечен стрелкой); д — установка стента (отмечен стрелкой); е — стентирование (отмечено стрелкой); ж — постдилатация стента; на иллюстрации показана дилатация стента в устье артерии, при этом проксимальная часть баллона выступает в просвет аорты; з — контрольная ангиография (окончательный результат). LCIA — левая общая подвздошная артерия; LRA — левая почечная артерия; RCIA — правая общая подвздошная артерия; RRA — правая почечная артерия. (Источник: <http://medbe.ru/materials/khirurgicheskie-metody-lecheniya-ssz/medikamentoznoe-lechenie-i-taktika-revaskulyarizatsii-pri-ateroskleroze-pochechnoy-arterii/> © medbe.ru)

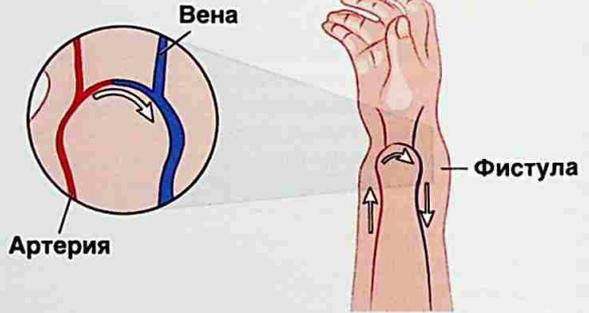
Вместо почки

Как работает аппарат гемодиализа, заменяющий пациенту неработающие почки

1. Фистула (соединяет артерию с веной, чтобы облегчить перекачку крови)
2. Датчик давления
3. Кровь поступает на очистку
4. Помпа
5. Гепариновая помпа (для предотвращения свертывания крови)
6. Использованный диализат (раствор, который очищает кровь)
7. Свежий диализат
8. Физиологический раствор
9. Воздухоувлажнитель (для предотвращения попадания воздуха в кровь)
10. Чистая кровь



а



б

Рис. 9.9. Гемодиализ: а — принцип работы аппарата; б — артериовенозная фистула

Леченке больных идиопатической мембранозной нефропатией без нефротического синдрома

Больным МН без НС с нормальной функцией почек нецелесообразно проведение иммуносупрессивной терапии, так как риск развития почечной недостаточности у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС.

Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для своевременного выявления артериальной гипертензии, роста протеинурии, креатинина.

При протеинурии 0,5 г/сут и более назначают ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках.

У пациентов с МН и дислипидемией проводят коррекцию нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных с ХБП.

Пациентам с артериальной гипертензией показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами, с позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны ингибиторы АПФ или БРА.

Лечение больных идиопатической мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом

Препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

При идиопатической МН в связи с возможностью развития спонтанных ремиссий (30–35% случаев) у пациентов с НС при отсутствии быстрого ухудшения функции почек и осложнений НС оправдана попытка отсрочить начало иммуносупрессивной терапии как минимум на 6 мес с назначением препаратов, блокирующих РААС (ингибиторы АПФ, БРА).

Нефропротективную терапию без назначения иммуносупрессантов при идиопатической МН с НС можно продолжать более 6 мес при:

- ▶ четкой тенденции к снижению протеинурии;
- ▶ стабильной функции почек;
- ▶ отсутствии осложнений НС.

Иммуносупрессивная терапия

Инициальную иммуносупрессивную терапию рекомендуют только больным МН с НС при наличии как минимум одного из следующих условий:

- ▶ экскреция белка превышает 4 г/сут у взрослых (более 2,5 г/л в сутки у детей), сохраняется на уровне >50% исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 мес;

- ▶ наличие тяжелых, инвалидизирующих и жизнеугрожающих симптомов, связанных с НС;
- ▶ креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6–12 мес от момента постановки диагноза (но расчетная СКФ не менее 25–30 мл в минуту/1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями.

Позднее начало иммуносупрессивной терапии (после развития почечной недостаточности и появления выраженных тубулоинтерстициальных изменений в ткани почек) малоэффективно. Кроме того, у больных с почечной недостаточностью выше риск осложнений иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивную терапию не назначают пациентам с МН при:

- ▶ стабильном уровне креатинина >3,5 мг/дл (>320 мкмоль/л) (или расчетной СКФ <30 мл в минуту/1,73 м²);
- ▶ уменьшении размеров почек по данным УЗИ (длина почки <8 см);
- ▶ тяжелых или потенциально жизнеугрожающих инфекциях.

Инициальная иммуносупрессивная терапия

Для инициальной терапии МН назначают 6-месячный курс с чередованием циклов глюкокортикоидов внутрь и внутривенно и алкилирующих препаратов (циклофосфамид или хлорамбуцил).

При лечении МН алкилирующими цитостатиками в сочетании с глюкокортикоидами у 60% больных удается достичь полной ремиссии, что в 1,5–2 раза превышает таковую при лечении ингибиторами кальцинейрина с глюкокортикоидами.

Так как циклофосфамид эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу, но имеет меньше побочных реакций, для инициальной терапии предпочтительным считают назначение циклофосфамида.

Дозу циклофосфамида и хлорамбуцила модифицируют в соответствии с возрастом больного и расчетной СКФ.

Схема Понтичелли

- ▶ Месяц 1: внутривенно метилпреднизолон (1 г) ежедневно трижды затем внутрь (0,5 мг/кг в сутки) в течение 27 дней.
- ▶ Месяц 2: циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг в сутки) или хлорамбуцил внутрь (0,15–0,2 мг/кг в сутки) 30 дней¹.

¹ Контролировать уровень креатинина сыворотки крови, альбумин, лейкоциты периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем ежемесячно до 6 мес. Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается <3,5 × 10⁹/л, циклофосфамид или хлорамбуцил отменяют до восстановления количества лейкоцитов >4,0 × 10⁹/л.

- ▶ Месяц 3: повторить месяц 1.
- ▶ Месяц 4: повторить месяц 2.
- ▶ Месяц 5: повторить месяц 1.
- ▶ Месяц 6: повторить месяц 2.

Безуспешность лечения констатируют только при отсутствии достижения ремиссии минимум после 6 мес указанной терапии, если не пришлось его прекратить по причине резкого снижения функции почек или развития жизнеугрожающих осложнений НС.

При быстром снижении функции почек (удвоение креатинина сыроворотки в течение 1–2 мес наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут) показана повторная биопсия почки для уточнения причины этих изменений.

Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус) считают альтернативой преднизолону и алкилирующим агентам для инициальной терапии МН.

- ▶ Циклоспорин или такролимус рекомендуют использовать для инициальной терапии МН минимум 6 мес у пациентов с НС, соответствующих критериям проведения инициальной терапии (см. выше), при наличии противопоказаний к применению преднизолона и/ или алкилирующих препаратов (тяжелое течение сахарного диабета, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или отказа от их циклического приема.
- Циклоспорин: 3,5–5,0 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в равных дозах с интервалом 12 ч, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. **Циклоспорин**, помимо иммуносупрессорного действия на уровне Т- и В-клеток, оказывает непосредственное воздействие на подоциты. Он блокирует кальцинейрин-опосредованное дефосфорилирование синаптоподина (защищает его от протеолиза), стабилизируя таким образом актиновый цитоскелет подоцита.
- Такролимус: 0,05–0,075 мг/кг в сутки в 2 приема в равных дозах с интервалом в 12 ч без преднизолона в течение 6–12 мес.
- ▶ Терапию данными препаратами начинают с наименьшей рекомендованной дозы и повышают ее постепенно во избежание острой нефротоксичности.
- ▶ В случае отсутствия полной или частичной ремиссии в течение 6 мес ингибиторы кальцинейрина отменяют.

- ▶ Снижение дозы ингибиторов кальцинейрина проводят с интервалами 4–8 нед до 50% начальной дозы, если ремиссия сохраняется и нет признаков токсичности, и продолжают такое лечение как минимум 12 мес.

Для инициальной терапии при идиопатической МН не рекомендуется монотерапия глюкокортикоидами.

Необходимо регулярно мониторировать концентрацию препаратов в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения:

- ▶ в 1-й месяц лечения уровень циклоспорина в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке C₀ в пределах 125–200 нг/мл (C₂<500 нг/мл);
- ▶ во 2-й месяц лечения уровень препарата в крови (C₀) контролируют 1 раз в 2 нед;
- ▶ с 3-го по 6-й месяц контроль 1 раз в месяц;
- ▶ далее — 1 раз в 2 мес.

При увеличении концентрации креатинина более чем на 30% исходного уровня (даже в рамках нормальных его значений) требуется снижение дозы циклоспорина — обычно на 1 мг/кг в сутки. Если доза снижена на 1 мг/кг в сутки, а уровень креатинина продолжает превышать 30% базального уровня, циклоспорин временно отменяют. Когда креатинин снизится до уровня, не превышающего 15% исходного, можно возобновить прием циклоспорина в более низких дозах.

Циклоспориновая нефротоксичность

- ▶ Острая нефротоксичность развивается в первые 3 мес лечения, тесно связана с увеличением дозы циклоспорина. Проявляется развитием артериальной гипертензии, снижением СКФ и повышением уровня креатинина сыворотки крови, в основе которых лежат вызванные циклоспорином системная вазоконстрикция и сужение приносящей артериолы клубочка. В связи с этим необходим мониторинг артериального давления, уровня креатинина и концентрации циклоспорина в крови. С целью профилактики гипертензивного побочного действия циклоспорина и его констриктивного воздействия на афферентную артериолу клубочков можно использовать антагонисты кальция. Особой формой острой циклоспориновой нефротоксичности (особенно в детской практике) считается тромботическая микроангиопатия, обусловленная повреждением эндотелия сосудов микроцирку-

ляторного русла (ишемия, активация РААС, прямое нефротоксическое действие циклоспорина), агрегацией тромбоцитов и активацией протромбогенных плазменных факторов. При развитии тромботической микроангиопатии необходимо отменить циклоспорин. Сочетанное применение циклоспорина с глюкокортикоидами снижает риск развития этого осложнения, но не предупреждает его.

▶ Хроническая нефротоксичность может отмечаться даже в случаях строгого соблюдения дозировки циклоспорина, как правило, при длительном его применении. В развитии этого осложнения, помимо сосудистых причин (см. выше), важную роль играет активация профиброгенных и провоспалительных цитокинов. В диагностике хронической нефротоксичности циклоспорина большое значение имеет нефробиопсия, которую лучше всего выполнять на регулярной основе (1 раз в год или реже по показаниям). Регулярный прием блокаторов РАСС, статинов способен предотвратить выраженные изменения в почечной паренхиме, обусловленные хронической нефротоксичностью циклоспорина. Морфологические эквиваленты хронической нефротоксичности циклоспорина:

- тубулоинтерстициальный фиброз;
- атрофия и микрокальцификация канальцев;
- гиалиноз срединной оболочки артериол;
- гипертрофия юкстагломерулярного аппарата клубочков;
- фокально-сегментарный или глобальный гломерулосклероз (в тяжелых случаях).

Для инициальной терапии МН не применяют:

- ▶ препараты микофеноловой кислоты;
- ▶ ритуксимаб.

Лечение идиопатической мембранозной нефропатии у детей

В целом предлагается руководствоваться рекомендациями по лечению взрослых пациентов, но **есть некоторые особенности**.

- ▶ Не рекомендуется назначать более одного курса циклической терапии глюкокортикоидами и алкилирующими агентами.
- ▶ Лечение МН у детей предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина под контролем концентрации в крови. Это связано с большей вероятностью спонтанных ремиссий и риском необратимой гонадотоксичности при применении алкилирующих

агентов. Целевой уровень $С_0$ для циклоспорина 70–100 нг/мл, для такролимуса — 5–10 нг/мл. Общую продолжительность терапии желательнo ограничить 1–2 годами с последующей попыткой снижения дозы.

Терапия резистентных форм

Для лечения идиопатической МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, используют ингибиторы кальцинейрина.

Лечение пациентов с МН, резистентной к ингибиторам кальцинейрина, предлагается проводить с использованием преднизолона/алкилирующих препаратов.

Для лечения МН, резистентной к терапии преднизолоном и алкилирующими препаратами, а также к ингибиторам кальцинейрина, возможно применение ритуксимаба, однако доказательств эффективности этого метода недостаточно.

Терапия рецидивов НС

Лечение рецидивов НС у больных МН предлагается проводить повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию.

В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы глюкокортикоидов/алкилирующих препаратов, предлагается повторять эту схему для лечения рецидивов не более 1 раза.

При наличии противопоказаний к активной иммуносупрессивной терапии или при ее неэффективности целесообразно проводить лечение ингибиторами АПФ или БРА, а также гиполипидемическими препаратами.

При снижении у пациентов с МН с НС уровня альбумина сыворотки крови $<2,5$ г/дл и наличии дополнительных факторов риска тромбозов (иммобилизация, обезвоживание, интеркуррентные инфекции, хирургические вмешательства и др.) предлагается профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием варфарина.

Прогноз

В целом прогноз благоприятный. У нелеченых больных идиопатической МН с НС прогрессирование с развитием ТПН через 5 лет наблюдается у 14% пациентов, через 10 лет — у 30%, через 15 лет — у 40%. У детей развитие почечной недостаточности отмечено в 17–25% случаев.

Факторы неблагоприятного прогноза (см. выше стратификацию риска):

- ▶ протеинурия более 8 г/сут;
- ▶ снижение функции почек на момент постановки диагноза;
- ▶ мужской пол;
- ▶ возраст старше 50 лет;
- ▶ выраженность тубулоинтерстициального фиброза;
- ▶ отсутствие ответа на лечение.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение мембранозной нефропатии.
2. Перечислите формы и этиологические факторы МН.
3. Каковы основные патогенетические механизмы развития МН?
4. Дайте характеристику морфологических изменений стадий МН.
5. Какие синдромы преобладают в клинической картине МН?
6. Обоснуйте необходимость исключения вторичных причин заболевания при диагностике МН.
7. От чего зависит выбор препаратов иммуносупрессивной терапии в лечении МН?

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МБПГН) — генерический термин («морфологический синдром»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуно-гистохимическим и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы.

Синонимами термина «мембранопролиферативный гломерулонефрит» являются мезангиокапиллярный гломерулонефрит, а в отечественной литературе — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Предпочтительным следует считать термин «мембранопролиферативный гломерулонефрит».

Эпидемиология

В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и особенно патогенеза МБПГН, что позволяет рассматривать данную морфологическую форму как весьма неоднородную группу заболеваний. Сохранились прежние представления о клиническом подразделении МБПГН на идиопатическую (с неизвестной этиологией) и

вторичные формы, причем последние преобладают. В связи с этим данные прошлых лет о распространенности МБПГН в популяции следует воспринимать с осторожностью. По данным крупных морфологических регистров, в странах Западной Европы распространенность МБПГН варьирует от 4,6 до 11,3%, а в США не превышает 1,2%, составляя примерно 1–6 человек на 1 млн населения. Напротив, в странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МБПГН, по некоторым данным, достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего вирусных гепатитов В и С. Активные меры профилактики инфекций, по-видимому, объясняют наметившуюся в последние 15–20 лет явную тенденцию к снижению распространенности МБПГН в большинстве регионов мира, тем не менее МБПГН остается 3-й и 4-й по счету причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая презентация МБПГН (почечные синдромы) идентична при идиопатическом (с неизвестной этиологией) и вторичном вариантах заболевания.

По характеру клинической картины невозможно предсказать морфологический тип МБПГН.

Клиническая дифференциальная диагностика МБПГН должна изначально базироваться на полном и достоверном исключении всех возможных вторичных причин (табл. 6.10).

Таблица 6.10. Вторичные причины иммуноглобулин- и С3-позитивного мембранопротеративного гломерулонефрита

А. Инфекции	Б. Аутоиммунные болезни
Вирусные: гепатиты В, С; вирус иммунодефицита человека	Системная красная волчанка; склеродермия; синдром Шегрена; смешанная криоглобулинемия; трансплантационная нефропатия
Бактериальные:	В. Гематологические злокачественные заболевания
инфекционный эндокардит; абсцедирующая септицемия; инфицированные вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты	Лимфома; лимфолейкоз; MGUS; миелома; макроглобулинемия Вальденстрема

Окончание табл. 6.10

Протозойные:	Г. Прочие болезни
малярия; шистосомоз	Цирроз печени; карциномы (легкие, почки, желудок, кишечник); саркоидоз
Прочие:	
микоплазменная; микобактериальная	

Несмотря на патогенетическую и морфологическую гетерогенность МБПГН, клиническая презентация со стороны почек идентична.

- ▶ Анамнез: у половины пациентов встречается указание на недавно (до 1 нед) перенесенную инфекцию верхних дыхательных путей. В ряде случаев выявляется клинический феномен — синфарингитическая макрогематурия, что заставляет проводить дифференциальный диагноз с IgA-нефропатией.
- ▶ Клинические симптомы:
 - артериальная гипертензия, которая в дебюте отмечается более чем у 30% пациентов, но со временем развивается практически у всех больных, иногда приобретая злокачественное течение;
 - макро- и микрогематурия (практически у 100%);
 - высокая протеинурия (нефротическая);
 - прогрессирующее снижение СКФ.
- ▶ Ведущий клинический синдром в дебюте заболевания в 20–30% случаев представлен острым или быстро прогрессирующим нефротическим синдромом. В первом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с острым постстрептококковым гломерулонефритом, тем более что в 20–40% случаев МБПГН оканчивается высоким титром АСЛ-О, во втором случае проводят дифференциальную диагностику с анти-ГБМ-нефритом, вызванным антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированными) васкулитами и тромботическими микроангиопатиями. У 40–70% пациентов с самого начала развивается нефротический синдром (если его нет, у большинства больных он появляется позже, в 10–20% случаев отмечается рецидивирующая макрогематурия, чаще синфарингитическая). Однако у 20–30% больных удается зарегистрировать (как правило, случайно) только изменения в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией (изолированный мочевои синдром). У всех пациентов с острым НС, быстро прогрессирующим НС и в 50% случаев при других вариантах клинической презент-

тации отмечается снижение СКФ (при быстро прогрессирующем НС — прогрессирующее) и выявляются многообразные нарушения тубулярных функций (снижение концентрационной способности почек, аминоацидурия, глюкозурия, гиперкалиемия и др.).

По клинической картине поражения почек невозможно предсказать тип МБПГН или высказаться определенно о его причине. Чаще (до 80% всех случаев) диагностируют иммуноглобулин-позитивный МБПГН 1-го типа, которым болеют люди любого возраста и пола. Иммуноглобулин-позитивный вариант МБПГН 3-го типа выявляется реже (5–10%). В настоящее время среди нефрологов существует консенсус в отношении идиопатического, иммуноглобулин-позитивного МБПГН 1-го типа (реже 3-го типа), диагноз которого может быть установлен только после исключения вторичных причин. В клинической картине С3-негативной гломерулопатии, как правило, в дебюте преобладают клиничко-лабораторные симптомы основного заболевания (см. табл. 6.10) в сочетании с острым повреждением почек, чаще всего в форме быстро прогрессирующего НС. Только по истечении острого периода присоединяются высокая протеинурия, микрогематурия или формируется нефротический синдром. Клиническая диагностика болезни плотных депозитов облегчается, если, помимо почечных синдромов, выявляются ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза.

Морфологическая и иммуноморфологическая дифференциальная диагностика

Для диагностики МБПГН в соответствии с мировыми стандартами необходимо сочетание нескольких методов морфологического исследования прижизненных биоптатов почечной ткани:

- ▶ световой микроскопии;
- ▶ иммуноморфологии;
- ▶ ультраструктурного анализа (трансмиссионной электронной микроскопии).

Для проведения светооптического исследования нефробиоптатов применяют следующие окраски на парафиновых срезах:

- ▶ гематоксилином и эозином;
- ▶ трихромальную окраску по Массону;
- ▶ ПАС-реакцию;
- ▶ Конго-рот;
- ▶ окраску на эластические волокна и фибрин (AFOG).

Для иммуноморфологического исследования необходимо использовать следующие антитела для выявления диагностически значимых эпитопов:

- ▶ IgA, M, G;
- ▶ легкие цепи λ , κ и фибриноген;
- ▶ фракции комплемента C3, C1g, C2 и C4.

На основании данных ультраструктурного анализа (электронной микроскопии) следует различать:

- ▶ мембранопролиферативный гломерулонефрит 1-го типа;
- ▶ болезнь плотных депозитов;
- ▶ мембранопролиферативный гломерулонефрит 3-го типа (рис. 6.13, 6.14; 6.15, см. цветную вклейку).

Морфологическую дифференциальную диагностику МБПГН проводят на основании данных иммуноморфологии и электронной микроскопии.

Результатом морфологической дифференциальной диагностики должно стать установление следующих патогенетических вариантов МБПГН:

- ▶ иммуноглобулин-позитивный;
- ▶ C3-позитивный МБПГН 1-го или 3-го типа;
- ▶ иммуноглобулин-негативный;
- ▶ C3-позитивный МБПГН 1-го или 3-го типа;
- ▶ болезнь плотных депозитов;
- ▶ иммуноглобулин- и C3-негативный МБПГН.

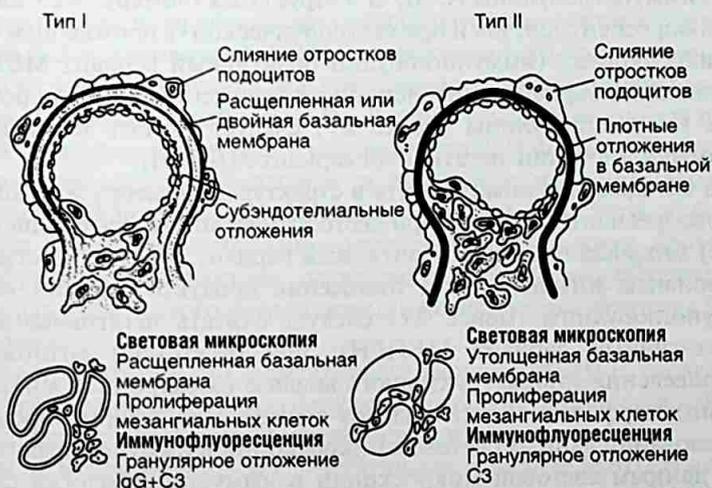


Рис. 6.13. Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Иммуноглобулин- и комплемент-позитивный вариант МБПГН 1-го и 3-го типов (рис. 6.16), как правило, носит вторичный характер и связан с хронической антигенемией, циркуляцией в крови аутоиммунных комплексов или с отложением в гломеруле моноклональных иммуноглобулинов. В сравнительно редких случаях, когда не удается установить причину хронической антигенемии, подтвердить наличие плазматочной дискразии или аутоиммунного процесса, допускается диагностика идиопатической формы МБПГН 1-го или 3-го типа. Причиной хронической антигенемии, как правило, становятся торпидно протекающие вирусные, бактериальные, протозойные и прочие инфекции (см. табл. 6.10).

Патогенез иммуноглобулин-позитивного МБПГН 1-го и 3-го типов имеет общие черты. Иммунные комплексы, образовавшиеся в циркулирующей крови или *in situ* вследствие хронической антигенемии (инфекции), или циркулирующие иммунные комплексы при аутоиммунных процессах (СКВ, синдром Шегрена, смешанная криоглобулинемия и др.), или иммунные комплексы, сформировавшиеся при парапротеинемиях (моноклональные гаммапатии, лимфопролиферативные заболевания), откладываются в гломерулах мезангиально (при крупных размерах), субэндотелиально (при средних размерах) или субэпителиально (при мелких размерах).

Иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути. Субфракции комплемента C3a и C5a, действуя хемотаксически, вызывают приток к месту расположения иммунных комплексов макрофагов и нейтрофилов из циркулирующей крови, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов обуславливают формирование в гломеруле экссудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие МАК (C5b-9) отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (базальные мембраны, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (трансформирующий фактор роста β_1 , тромбоцитарный фактор роста). В конечном итоге формируются морфологические признаки:

- ▶ удвоение базальных мембран;
- ▶ пролиферация мезангиоцитов и мезангиального матрикса с глобулизацией клубочка;
- ▶ образование зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций).

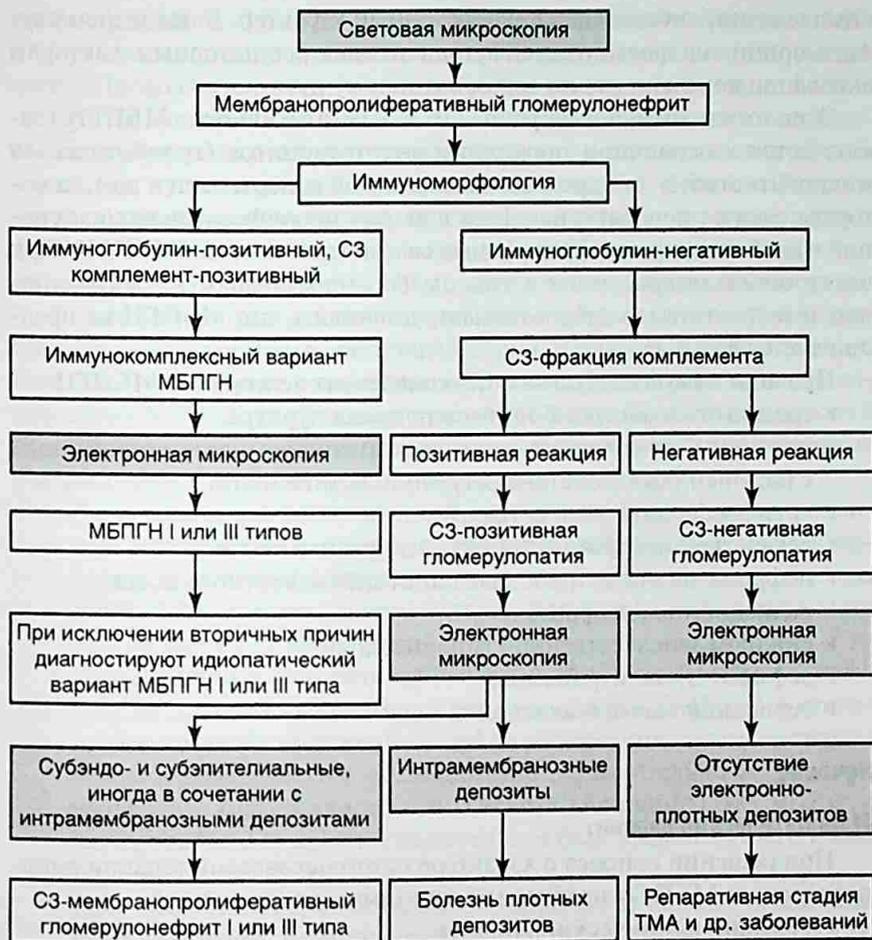


Рис. 6.16. Иммуноморфологическая дифференциальная диагностика мембранопролиферативного гломерулонефрита (Шилов Е.М., 2016) [12]

Этиология иммуноглобулин-негативного, C3-положительного гломерулонефрита, называемого C3-гломерулопатией, объясняется дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента и нарушением терминальной стадии образования МАК (C5b-9). Нарушение нормальной физиологии альтернативного пути активации комплемента может быть либо обусловлено мутацией генов различных факторов системы

комплемента, либо носить приобретенный характер. В последнем случае в организме формируются аутоантитела к регуляторным факторам активации комплемента по альтернативному пути.

Этиология иммуноглобулин- и С3-негативного МБПГН заключается в первичном поражении эндотелиоцитов (тромботическая микроангиопатия, синдром злокачественной гипертензии и др.), за которым следует репаративная фаза в форме пролиферативных изменений в клубочке, идентифицируемых светооптически, как МБПГН. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронно-плотные депозиты, а следовательно, установить тип МБПГН не представляется возможным.

Причины иммуноглобулин- и С3-комплемент негативного МБПГН

- ▶ тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- ▶ атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с нарушениями в системе регуляции комплемента;
- ▶ антифосфолипидный синдром;
- ▶ лекарственные тромботические микроангиопатии;
- ▶ нефропатия после трансплантации клеток костного мозга;
- ▶ радиационный нефрит;
- ▶ синдром злокачественной гипертензии;
- ▶ дефицит α_1 -антитрипсина;
- ▶ серповидноклеточная анемия.

Лечение

Идиопатический вариант

При решении вопроса о характере патогенетической терапии идиопатического МБПГН необходимо принимать во внимание:

- ▶ ведущий клинический синдром;
- ▶ данные морфологического исследования биоптатов почки.

Иммуносупрессивная терапия при идиопатическом МБПГН показана только в случаях с НС, при медленно прогрессирующем, но неуклонном падении функции почек, несмотря на проводимую нефропротективную терапию, или при быстро прогрессирующем нефритическом синдроме.

Наиболее оптимальной схемой иммуносупрессивной терапии идиопатического МБПГН при нефротическом синдроме или медленно прогрессирующем падении функции почек считают применение ци-

клофосфамида (2–2,5 мг/кг в сутки) или микофенолата мофетила (1,5–2 г/сут) в сочетании с преднизолоном (40 мг/сут) по альтернирующей схеме. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 мес.

При идиопатическом МБПГН с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом показан плазмаферез (по 3 л плазмы за сеанс 3 раза в неделю), пульс-терапия метилпреднизолоном (0,5–1,0 г/сут 3 дня) и далее поддерживающая иммуносупрессивная терапия по схеме циклофосфамид 2–2,5 мг/кг в сутки или микофенолата мофетила 1,5–2 г/сут в сочетании с преднизолоном (40 мг/сут) по альтернирующей схеме).

В отношении тактики лечения иммуноглобулин-позитивного идиопатического МБПГН в настоящее время нет единой точки зрения. При решении вопроса о характере патогенетической терапии идиопатического МБПГН необходимо принимать во внимание клинический вариант течения болезни (ведущий клинический синдром) и данные морфологического исследования биоптатов почки.

- ▶ В случаях, когда в клинической картине доминирует изолированный мочевого синдром или синдром рецидивирующей макрогематурии, ограничиваются ренопротективной терапией (ингибиторы АПФ, БРА, статины, диета) и стремятся к полной нормализации АД (не выше 130/80 мм рт.ст.).
- ▶ При наличии у пациента субнефротической протеинурии (менее 3,5 г/сут), снижения функции почек до уровня ХБП 3–4-й степени и выявлении выраженного тубулоинтерстициального склероза при морфологическом исследовании дополнительно могут быть назначены ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) 975 мг/сут и дипиридамол 325 мг/сут (доказательная база эффективности такой терапии отсутствует).
- ▶ При нефротическом синдроме и прогрессирующем ухудшении функции почек применяют комбинацию циклофосфамида (2–2,5 мг/кг в сутки) или микофенолата мофетила (1,5–2 г/сут) в сочетании с низкими дозами преднизолона (40 мг/сут), лучше по альтернирующей схеме в течение 6 мес (рекомендации KDIGO).
- ▶ При быстро прогрессирующем НС с наличием полулуний в 50% клубочков и более рекомендуется плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом циклофосфамида в сочетании с преднизолоном (схему см. выше).

Следует помнить, что при любом клиническом варианте течения МБПГН всегда проводят мероприятия по ренопротекции.

Лечение вторичного мембранопролиферативного гломерулонефрита

При вторичных формах МБПГН основное направление в лечении — терапия основного заболевания.

Применение иммуносупрессии при вторичных формах МБПГН допускается только в случаях с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом.

При иммуноглобулин-позитивном МБПГН прежде всего необходимо установить или исключить вторичную причину заболевания. При вторичных формах МБПГН главным условием остается лечение основного заболевания. Особенно это касается инфекций. При HCV ассоциированном МБПГН с ХБП 1-й и 2-й степени вне зависимости от патогенеза (некриоглобулинемический или криоглобулинемический вариант) первая линия терапии — применение цепэгинтерферона альфа-2b (Пегилированного интерферона альфа-2b*) и рибавирина в обычных дозах с учетом генотипа вируса. При ХБП 3, 4 и 5-й степени (вне зависимости от диализной терапии) рекомендуют: цепэгинтерферона альфа-2a (Пегилированный интерферон альфа-2a*): 135 мкг подкожно 1 раз в неделю или Пегилированный интерферон альфа-2b*: 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. Согласно последним рекомендациям KDIGO, рибавирин следует использовать с осторожностью при СКФ <50 мл в минуту / 1,73 м².

При криоглобулинемическом варианте МБПГН, который резистент к применению противовирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефрит с полулуниями), препарат выбора — ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональное антитело), применение которого приводит к истощению пула В-лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед).

Менее эффективной альтернативой в этих случаях считают плазмаферез (3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2–3 нед) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (0,5–1 г/сут 3 дня), преднизолоном (1–1,5 мг/кг в сутки) и циклофосфамидом (2 мг/кг в сутки) в течение 2–4 мес. Дозы препаратов следует соотносить со значениями СКФ. При некриоглобулинемическом HCV-ассоциированном МБПГН от иммуносупрессии следует воздержаться, за исключением случаев с быстро прогрессирующим НС и наличием полулуний в клубочках. При бактериальных инфекциях (например, при инфекционном эндокардите) иммуносупрессия не рекомендуется (рекомендации KDIGO). При

остальных заболеваниях, ставших причиной вторичного МБПГН, проводят лечение основной болезни. При иммуноглобулин-негативных вариантах МБПГН лечение назначают также с учетом данных о патогенезе заболевания.

При С3-позитивной гломерулопатии, обусловленной мутациями генов регуляторных факторов системы комплемента (H, I), показаны инфузии свежезамороженной донорской плазмы крови (донатор нативных факторов). Если причиной С3-позитивной гломерулопатии стали аутоантитела к С3-конвертазе (С3NeF), регуляторным факторам H, I и др., лечение целесообразно начинать с плазмафереза (в режиме плазмообмена и с использованием замещающего раствора в виде донорской плазмы и альбумина). Далее, как правило, показаны глюкокортикоиды или ритуксимаб (для прекращения выработки аутоантител). В последнее время появились сообщения о высокой эффективности при генетических вариантах С3-позитивной гломерулопатии экулизумаба, представляющего собой моноклональное антитело к С5-фракции комплемента (блокирует образование МАК). Как известно, экулизумаб изначально был предложен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. При других патогенетических вариантах С3-негативной гломерулопатии тактика терапии зависит от основного заболевания.

Прогноз

При определении прогноза МБПГН необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы.

Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при иммуноглобулин-позитивном МБПГН

▶ Клинические:

- мужской пол;
- нефротический синдром;
- артериальная гипертензия;
- макрогематурия;
- отсутствие спонтанной или медикаментозно обусловленной клинической ремиссии в течении болезни.

▶ Лабораторные:

- низкий уровень гемоглобина;
- повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте заболевания.

► Морфологические:

- диффузное удвоение базальных мембран по сравнению с фокально-сегментарным;
- полулуния более чем в 20% клубочков;
- выраженная мезангиальная пролиферация (лобулярный вариант);
- мезангиальные депозиты и склероз;
- выраженные тубулоинтерстициальные изменения.

Определить точно прогноз в отношении развития МБПГН затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». 10-летняя почечная выживаемость для иммуноглобулин-позитивного МБПГН, по-видимому, составляет 50–60% и зависит от многих факторов, главным из которых считают формирование полулуний более чем в 50% клубочков. При С3-гломерулопатии 10-летняя выживаемость составляет 30–50% (при генетических вариантах — более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при иммуноглобулин-позитивном МБПГН колеблется в пределах 18–50% (прогностически неблагоприятный предиктор — HLA гаплотип В8DR3). Выживаемость трансплантата может быть улучшена путем добавления к иммуносупрессивной терапии циклофосамида. При болезни плотных депозитов частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100%. Если причиной болезни плотных депозитов считают мутацию гена фактора Н, показаны плазмаферез и инфузии свежемороженой плазмы до и после операции трансплантации почки.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение МБПГН.
2. Перечислите методы морфологического исследования для диагностики МБПГН.
3. Дайте характеристику морфологических изменений МБПГН.
4. Каковы патогенетические механизмы МБПГН?
5. Какие синдромы преобладают в клинической картине МБПГН?
6. Перечислите вторичные причины иммуноглобулин и С3-комplement-позитивного МБПГН.
7. Перечислите причины иммуноглобулин- и С3-комplement-негативного МБПГН.
8. Каковы особенности лечения идиопатического и вторичного МБПГН?

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия (синонимы — IgA-нефрит, болезнь Берже, синфарингитная гематурия) — иммунокомплексный гломерулонефрит, характеризующийся преимущественным отложением в мезангии иммуноглобулина А (IgA), при классическом течении — мезангиальной пролиферацией.

Эпидемиология

Представляет собой наиболее распространенную в мире форму первичного (идиопатического) гломерулонефрита: по данным морфологических регистров, частота IgA-нефропатии варьирует в зависимости от географического региона, составляя от 10–20% в США и Европе до 40–45% — в странах Азии. По-видимому, истинная распространенность IgA-нефропатии выше, так как, с одной стороны, не всем пациентам с характерной клинической картиной заболевания выполняют биопсию почки, с другой — признаки IgA-нефропатии обнаруживают в биоптатах почек у лиц без явных клинических проявлений заболевания. IgA-нефропатия чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы. Она может начинаться в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия жизни. Мужчины заболевают в среднем в 2 раза чаще, чем женщины. IgA-нефропатия в 35–50% случаев рецидивирует в трансплантате; выживаемость трансплантата выше, чем при других болезнях почек.

Патогенез

Механизм развития IgA-нефропатии — иммунокомплексный. По современным представлениям, ведущую роль играют изменения структуры молекулы IgA, обусловленные нарушением процессов ее гликозилирования и полимеризации и, как следствие, нарушением взаимодействия с белками матрикса, рецепторами к IgA на мезангиальных и других клетках, с компонентами системы комплемента. Это приводит к депонированию полимерного IgA1 в мезангии, активации синтеза клетками почек различных цитокинов и факторов роста с развитием характерных морфологических изменений.

Предрасположенность к IgA-нефропатии может быть обусловлена носительством определенных локусов системы HLA, в частности для семейных форм идентифицированы локусы 6q22–23 (IGAN1), 4q26–31

(IGAN2) и 17q12–22 (IGAN3). Уточняется роль других возможных генов-кандидатов.

Провоцирующими факторами считают:

- ▶ инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- ▶ острые инфекционные или вирусные гастроэнтериты и другие инфекции;
- ▶ вакцинацию;
- ▶ ультрафиолетовое облучение.

Клиническая картина

Клиническая картина IgA-нефропатии разнообразна: проявления варьируют от изолированной бессимптомной микрогематурии до быстропрогрессирующего ГН.

Основные клинические проявления IgA-нефропатии

- ▶ **Гематурия** — разной степени выраженности (микрогематурия, в 40–50% случаев макрогематурия), может быть изолированной и в сочетании с протеинурией, при фазово-контрастной микроскопии осадка мочи выявляются дисморфные эритроциты.
- ▶ **Протеинурия** — обычно небольшая (<1 г/сут), изолированной бывает редко. Возможно развитие выраженной протеинурии с формированием НС на разных стадиях болезни. НС выявляется только у 5% всех больных IgA-нефропатией, более характерен для детей и подростков. Выраженность протеинурии определяет прогноз заболевания.
- ▶ **Артериальная гипертензия** чаще наблюдается при высокоактивном течении ГН в сочетании с протеинурией и острой почечной недостаточностью (в дебюте или при обострении нефрита), также развивается при формировании нефросклероза.
- ▶ **Острая почечная недостаточность** (в сочетании с олигурией, отеками и АГ) может возникнуть на любой стадии IgA-нефропатии в результате тяжелого иммунного повреждения клубочков с формированием полулуний или вследствие окклюзии канальцев эритроцитами.
- ▶ **Хроническая почечная недостаточность** развивается при длительном течении заболевания, в основном у пациентов с высоким риском прогрессирования ХГН.
- ▶ **Повышение уровня IgA** (в основном полимерных форм) в сыворотке крови обнаруживается у 35–60% больных, как правило, не коррелирует с тяжестью болезни.

Варианты клинического течения IgA-нефропатии

- ▶ **Классический с повторными эпизодами макрогематурии** (синфарингитная гематурия) — у 30–50% пациентов:
 - чаще развивается у молодых лиц;
 - характерно острое начало с эпизода макрогематурии, возникает на фоне инфекционного заболевания (обычно респираторной, реже мочевой, кишечной инфекции и т.д.) одновременно или в первые 2–3 дня болезни и сохраняется от нескольких часов до нескольких дней;
 - выявляется моча бурого цвета;
 - могут отмечаться боли в поясничной области;
 - наличие сгустков крови в моче нехарактерно;
 - при микроскопическом исследовании осадка мочи обнаруживаются дисморфные эритроциты, эритроцитарные цилиндры;
 - обнаруживается протеинурия;
 - возможно нарушение функции почек, как правило, обратимое;
 - отмечается транзиторная АГ;
 - в промежутках между эпизодами макрогематурии сохраняется персистирующая микрогематурия или наблюдается полная нормализация анализов мочи (до следующего эпизода).
- ▶ **Бессимптомный** (у 30–40% больных):
 - чаще развивается у лиц после 40 лет;
 - при обследовании — персистирующая микрогематурия в сочетании с протеинурией и/или АГ.
- ▶ **Атипичные формы** протекают с клинической картиной, в большей степени сходной с другими вариантами гломерулярного повреждения:
 - болезнь минимальных изменений с IgA-депозитами в мезангии;
 - острое повреждение почек, ассоциированное с эпизодами макрогематурии;
 - быстро прогрессирующий ГН с полулуниями и депозитами IgA в мезангии.

Диагностика

Диагностика IgA-нефропатии базируется на выявлении специфических изменений при морфологическом исследовании ткани почки.

Морфологические критерии IgA-нефропатии

- ▶ **Световая микроскопия:** спектр морфологических изменений широкий и варьирует, в том числе, в биоптатах отдельного пациента (рис. 6.17):

- характерна очаговая или диффузная мезангиальная пролиферация с расширением внеклеточного матрикса;
 - возможна различной степени выраженности интра- или экстракапиллярная пролиферация;
 - возможны сегментарный некроз капилляров клубочка и образование полулуний;
 - на поздних стадиях болезни отмечаются интерстициальный фиброз, ангиосклероз, атрофия канальцев.
- ▶ **Иммунофлюоресцентное исследование** — основа диагностики IgA-нефропатии. Выявляют депозиты IgA (часто в сочетании с депозитами IgM и/или IgG) в мезангии и капиллярных стенках клубочков. По данным различных центров, частота выявления изолированных депозитов IgA колеблется от 0 до 85%. Почти всегда обнаруживают депозиты C3, реже C4; наличие депозитов C1q нехарактерно.
- ▶ **Электронная микроскопия:** характерны отложения электронно-плотного материала в мезангии, реже субэндотелиально или субэпителиально, соответствующие иммунным комплексам, определяемым при иммунофлюоресцентной микроскопии.

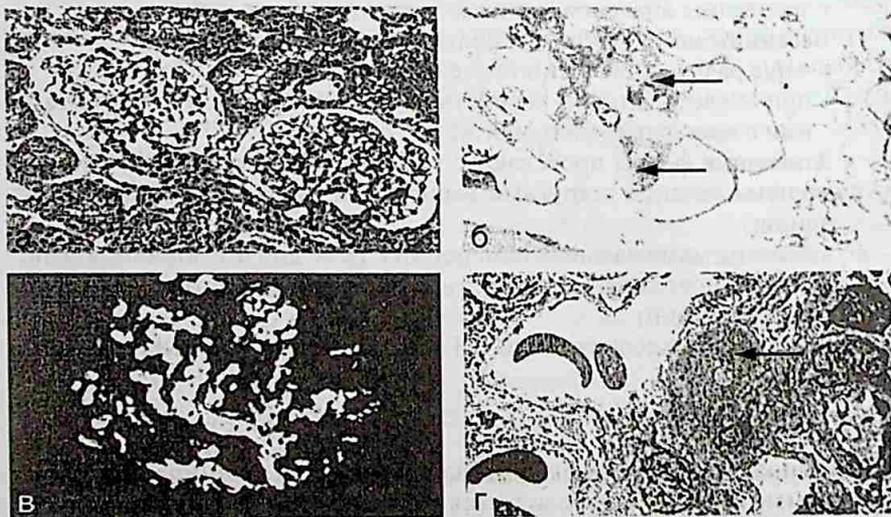


Рис. 6.17. IgA-нефропатия: а — световая микроскопия; б — световая микроскопия (большое увеличение, стрелками указаны депозиты иммунных комплексов); в — люминесцентная микроскопия; г — электронная микроскопия (Шилов Е.М., 2008) [12]

Дифференциальная диагностика

Диагноз первичной IgA-нефропатии базируется на исключении вторичного характера заболевания.

IgA-нефропатию можно заподозрить на основании характерной клинической картины: наличие эпизодов синфарингитной гематурии и/или персистирующей микрогематурии в сочетании с протеинурией различной степени выраженности и повышенным уровнем IgA в крови.

Для исключения вторичных причин IgA-нефропатии необходимы:

- ▶ тщательный сбор анамнеза;
- ▶ комплексная оценка результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

При вторичной форме IgA-нефропатии на момент биопсии, как правило, уже можно обнаружить клинические и лабораторные признаки основного заболевания.

Причины вторичной IgA-нефропатии

- ▶ Заболевания печени: цирроз печени любой этиологии.
- ▶ Заболевания кишечника: целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.
- ▶ Болезни кожи: псориаз, герпетиформный дерматит.
- ▶ Заболевания легких и бронхов: саркоидоз, муковисцидоз, идиопатический гемосидероз легких, облитерирующий бронхиолит.
- ▶ Злокачественные новообразования:
 - рак легкого, гортани, поджелудочной железы;
 - опухоли кишечника;
 - ходжкинская лимфома;
 - Т-клеточные лимфомы (в том числе грибовидный микоз).
- ▶ Инфекции и паразитарные заболевания:
 - ВИЧ-инфекция;
 - HBV-инфекция;
 - HCV-инфекция, диссеминированный туберкулез;
 - лепра;
 - хронический шистосомоз;
 - токсоплазмоз.
- ▶ Другие системные и аутоиммунные заболевания:
 - геморрагический васкулит Шенлейна—Геноха;
 - системная красная волчанка;
 - ревматоидный артрит;
 - анкилозирующий спондилит;
 - криоглобулинемия;

- склеродермия;
 - синдром Шегрена;
 - болезнь Бехчета;
 - синдром Рейтера.
- ▶ Заболевания, которые могут сочетаться с IgA-нефропатией:
- ANCA-васкулиты (гранулематоз Вегенера);
 - диабетическая нефропатия;
 - мембранозная нефропатия.

IgA-нефропатию следует дифференцировать с другими мезангиальными формами ГН и рядом наследственных нефропатий, протекающих с гематурией (синдром Альпорта, болезнь тонких мембран).

Клинические проявления IgA-нефропатии не отличаются при идиопатическом и вторичном вариантах заболевания, в этой связи дифференциальная диагностика данных форм должна базироваться на исключении всех возможных вторичных причин заболевания.

Необходимо провести полноценное урологическое обследование для исключения опухолей почек и мочевыводящих путей, аномалий строения и положения почек, мочекаменной болезни, которые могут симулировать клиническую картину IgA-нефропатии, а также сосуществовать с ней.

Лечение

Специфического (этиологического) лечения первичной IgA-нефропатии в настоящее время не существует, основная цель лечения — отсрочить начало заместительной почечной терапии.

Тактика лечения больных IgA-нефропатией основывается на оценке риска прогрессирования с помощью клинико-лабораторных и морфологических критериев.

Установлен ряд факторов, оказывающих наиболее значимое влияние на прогноз заболевания почек у больных IgA-нефропатией.

Критерии неблагоприятного прогноза при IgA-нефропатии

- ▶ Клинико-лабораторные.
- Снижение СКФ или повышение уровня креатинина в крови на момент установления диагноза или в течении заболевания.
 - Артериальная гипертензия на момент установления диагноза или в течении заболевания.
 - Персистирующая протеинурия ≥ 1 г/сут.
 - Мужской пол.
 - Старший возраст на момент начала заболевания.

- Ожирение/дислипидемия.
- Гиперурикемия.
- ▶ Генетические.
 - Отягощенный по IgA-нефропатии семейный анамнез.
 - Носительство генотипа *DD* полиморфного маркера *I/D* гена *ACE*.
- ▶ Морфологические.
 - Светооптическая микроскопия:
 - спайки с капсулой и полулуния;
 - гломерулярный склероз;
 - атрофия канальцев;
 - интерстициальный фиброз;
 - утолщение сосудистой стенки.
 - Иммунофлюоресценция: отложения IgA в капиллярных петлях.
 - Электронная микроскопия:
 - мезангиолизис;
 - дефекты гломерулярной базальной мембраны.

Оксфордская классификация IgA-нефропатии была разработана для стандартизации выраженности изменений при световой микроскопии, определения прогноза и выбора тактики лечения. Показано, что при неблагоприятном прогнозе (независимо от исходных клинических проявлений, а также уровня протеинурии и качества контроля АД) коррелирует выраженность следующих морфологических изменений (шкала MEST):

- ▶ мезангиальной гиперклеточности (M: M0 <0,5; M1 >0,5);
- ▶ эндокапиллярной гиперклеточности (E: E0 = нет; E1 = есть);
- ▶ сегментарного гломерулосклероза (S: S0 = нет; S1 = есть);
- ▶ тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (T: T0 <25%; T1 = 25–50%; T2 >50%).

Однако данная классификация не учитывает наличие полулуний и некротизирующих повреждений.

Оксфордскую классификацию применяют в Европе, Северной Америке, Китае. В нашей стране доказательная база ее валидности недостаточная, необходимы дальнейшие исследования.

Стратификация групп риска больных IgA-нефропатией

- ▶ **Низкий риск:** пациенты без протеинурии или с протеинурией <0,5 г/сут, нормальным АД, нормальной СКФ.
- ▶ **Умеренный риск:** пациенты с протеинурией >0,5–1 г/сут и сохранной функцией почек, и/или с умеренно сниженной СКФ (но не <50 мл в минуту/1,73 м²), и/или с АД.
- ▶ **Высокий риск:** пациенты с протеинурией > 3 г/сут и/или с СКФ <30 мл в минуту/1,73 м², пациенты с БПГН.

Отбор больных в группы терапии осуществляется в соответствии с выявленным риском прогрессирования, общий алгоритм лечения представлен на рис. 6.18.

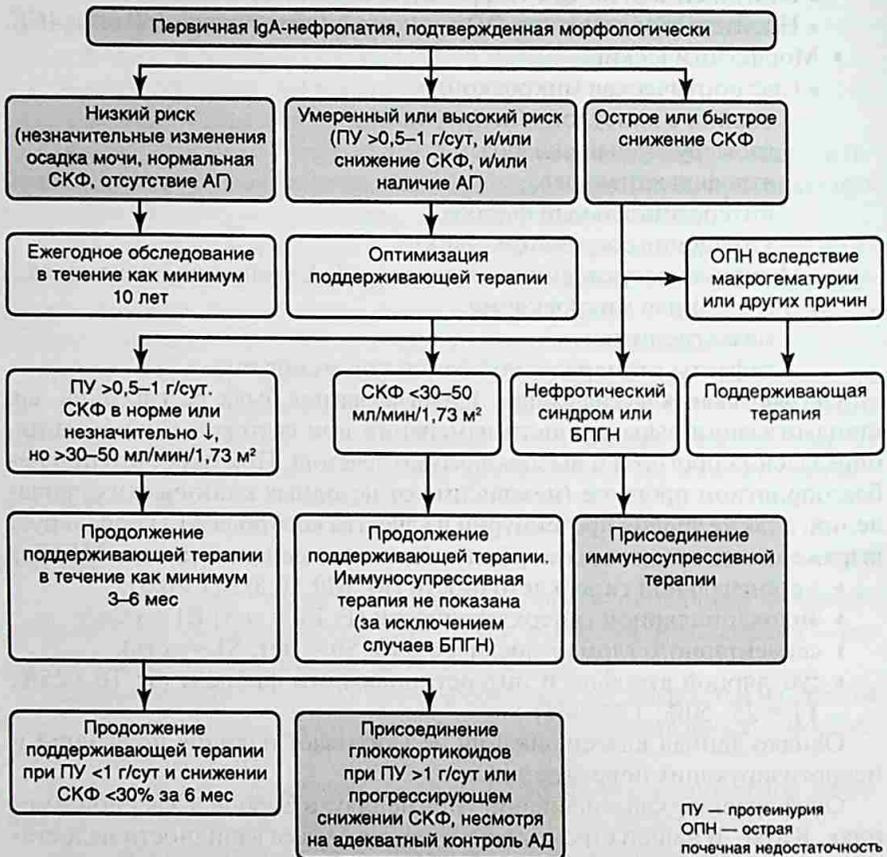


Рис. 6.18. Алгоритм лечения IgA-нефропатии (Шилов Е.М., 2016) [12]

Отбор пациентов в группы терапии

- ▶ Больным с изолированной гематурией, а также сочетанием гематурии с минимальной протеинурией ($<0,5$ г/сут), нормальной СКФ и отсутствием АГ лечение не показано. Эти пациенты должны находиться под наблюдением нефролога и раз в 6–12 мес проходить

обследование (оценка протеинурии, уровня креатинина/СКФ, АД) для своевременного выявления показаний к началу терапии.

- ▶ При сохранении протеинурии $>0,5$ г/сут показана нефропротективная терапия. Возможно присоединение рыбьего жира.
- ▶ При протеинурии нефротического уровня или сохранении протеинурии >1 г/сут (несмотря на терапию ингибиторами АПФ или БРА в течение 3–6 мес и адекватный контроль АД) и СКФ >50 мл в минуту / $1,73$ м² показана иммуносупрессивная терапия.

Нефропротективная терапия

Предлагается лечение ингибиторами АПФ или БРА при протеинурии от $0,5$ до 1 г/сут.

Длительное лечение ингибиторами АПФ или БРА при протеинурии >1 г/сут, с повышением дозы препаратов в зависимости от АД.

При IgA-нефропатии целевым следует считать АД $<130/80$ мм рт.ст. для пациентов с протеинурией <1 г/сут и АД $<125/75$ мм рт.ст. при протеинурии >1 г/сут.

Повышение дозы ингибиторов АПФ и БРА до максимально переносимых для достижения уровня протеинурии менее 1 г/сут.

При персистировании протеинурии 1 г/сут, несмотря на 3–6-месячную терапию ингибиторами АПФ или БРА и адекватный контроль АД, предлагается использование рыбьего жира.

У пациентов с IgA-нефропатией и дислипидемией целесообразна коррекция липидных нарушений согласно соответствующим рекомендациям для больных с ХБП.

Иммуносупрессивная терапия

При персистирующей протеинурии >1 г/сут (несмотря на 3–6-месячное оптимальное поддерживающее лечение ингибиторами АПФ/БРА, адекватный контроль артериального давления) и СКФ более 50 мл в минуту/ $1,73$ м² предлагается проведение 6-месячного курса монотерапии глюкокортикоидами.

При отсутствии ответа на монотерапию глюкокортикоидами тактика дальнейшей иммуносупрессивной терапии не определена, соответствующие рандомизированные клинические исследования не проводились.

У пациентов с IgA-нефропатией предлагается не применять сочетание глюкокортикоидов с циклофосфамидом или азатиоприном (за исключением случаев IgA-нефропатии с полулуниями и быстрым снижением функции почек).

У больных IgA-нефропатией со СКФ < 30 мл в минуту/1,73 м² предлагается не использовать иммуносупрессивные препараты, за исключением случаев IgA-нефропатии с полулуниями и быстрым снижением функции почек.

У отдельных больных применение глюкокортикоидов в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном снижает активность IgA-нефропатии, однако отсутствует доказательная база влияния данной терапии на отдаленный прогноз.

Предлагается не использовать микофенолата мофетил для лечения IgA-нефропатии в качестве препарата первой линии.

Отсутствуют доказательства большей или сопоставимой с преднизолоном эффективности применения других иммуносупрессивных препаратов (в том числе микофенолата мофетила) в качестве терапии первой линии у больных с IgA-нефропатией.

Лечение атипичных форм IgA-нефропатии

Болезнь минимальных изменений с депозитами IgA

У пациентов с НС и выявленными при биопсии признаками болезни минимальных изменений с мезангиальными депозитами IgA рекомендуется проводить лечение в соответствии с рекомендациями для болезни минимальных изменений.

IgA-нефропатия с макрогематурией и острым почечным повреждением

У пациентов с подтвержденной IgA-нефропатией при развитии ОПП в сочетании с макрогематурией целесообразно провести повторную биопсию почки, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение.

Предлагают проводить поддерживающую терапию ОПП при IgA-нефропатии, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, находят только признаки острого канальцевого некроза с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев.

IgA-нефропатия с полулуниями

При IgA-нефропатии с быстро прогрессирующим ухудшением функции в случае выявления в биоптате полулуний в 50% клубочков и более предлагается лечение глюкокортикоидами и циклофосфамидом по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов.

Другие виды лечения

- ▶ Диета. Рекомендации разрабатывают индивидуально с учетом особенностей течения заболевания у конкретного больного в соответствии с рекомендациями по лечению ХБП.

- Ограничение потребления соли (до 3–5 г/сут).
- Низкоаллергенная диета (ограничение глютена, мяса, молока) не замедляет прогрессирования заболевания, но может быть предложена при сочетании IgA-нефропатии с целиакией.
- Ограничение потребления белка с пищей по мере снижения функции почек при отсутствии противопоказаний: до 0,6 г/кг массы тела в сутки при СКФ ниже 60 мл в минуту/1,73 м² (при условии применения кетоаналогов аминокислот).
- Ограничение потребления животных жиров и легкоусвояемых углеводов при ожирении, гиперлипидемии, снижении толерантности к глюкозе.
- ▶ Отказ от курения и потребления алкоголя.
- ▶ Устранение очагов инфекции.
 - Целесообразна санация очагов инфекции, провоцирующих обострение заболевания.
 - Тонзиллэктомия может быть предложена некоторым пациентам с частыми рецидивами IgA-нефропатии на фоне обострений хронического тонзиллита, при котором неэффективны консервативные мероприятия. Плановую тонзиллэктомию при IgA-нефропатии не проводят.

Дезагреганты для лечения IgA-нефропатии не используют.

Прогноз

Течение IgA-нефропатии считают в целом благоприятным. У больных с минимальной протеинурией отмечается низкий риск прогрессирования.

Факторы неблагоприятного прогноза обсуждались выше (см. «Оценка риска прогрессирования»).

При выраженной протеинурии и/или повышенном уровне креатинина в крови ТПН развивается через 10 лет у 15–25%, через 20 лет — у 20–30% больных.

IgA-нефропатия рецидивирует в 20–60% трансплантатов. Рецидив заболевания приводит к ухудшению функции и потере трансплантата в 1,3–16% случаев.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение IgA-нефропатии.
2. Какой патогенетический механизм лежит в основе развития IgA-нефропатии?

3. Какие синдромы преобладают в клинической картине IgA-нефропатии?
4. Какой метод считают основным для диагностики IgA-нефропатии?
5. Укажите критерии неблагоприятного прогноза IgA-нефропатии.
6. От чего зависит отбор пациентов в группы патогенетической терапии?
7. В чем заключается основной принцип лечения IgA-нефропатии?

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — форма гломерулопатии, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале заболевания интактны.

Такой морфологический тип изменений трудноотличим от болезни минимальных изменений. Полагают, что это разной степени тяжести варианты или разные стадии одного и того же заболевания, объединяемые термином «идиопатический нефротический синдром».

Эпидемиология

- ▶ Наблюдается у 15% взрослых больных хроническим гломеруло-нефритом (ХГН).
- ▶ ФСГС — самая частая причина:
 - нефротического синдрома у взрослых (20–25%);
 - стероидрезистентного НС у детей (более 50%).
- ▶ В структуре идиопатического НС ФСГС занимает до 35% у взрослых, до 20% — у детей.
- ▶ Как прогрессирующая форма поражения почек ФСГС — наиболее частая причина терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии.
- ▶ Среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины (60%).
- ▶ ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30–50% больных.

Классификация

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную формы ФСГС.

- ▶ Первичный (идиопатический) ФСГС (причины неизвестны).
- ▶ Вторичный ФСГС.

- Генетически обусловленный.
 - Мутации *ACTN4*, *NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *TRPC6*, *WT-1* и др.
 - Связанный с другими наследственными заболеваниями (синдром Альпорта, Дауна, митохондриальные цитопатии, болезнь Шарко–Мари–Тута).
- Ассоциированный с вирусами (HIV, парвовирус В19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки и др.).
- Индуцированные лекарственными средствами и другими веществами (героином, интерфероном альфа, адриамицином, доксорубицином, литием, анаболическими стероидами, памидроновой кислотой и др.).
- Адаптивные структурно-функциональные изменения, вызванные гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией:
 - при уменьшении массы почечной ткани (олигомеганефрония, односторонняя агенезия, дисплазия почечной ткани, кортикальный некроз, рефлюкс-нефропатия, нефрэктомия, хроническая трансплантационная нефропатия, низкая масса тела при рождении, поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов и др.);
 - при изначально нормальном числе нефронов (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, врожденные «синие» пороки сердца, серповидноклеточная анемия).
- Злокачественные новообразования (лимфома и др.).
- Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях (очаговый пролиферативный ГН, болезнь Шенлейна–Геноха, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит, тромботические микроангиопатии).

Патогенез

При ФСГС выявляется поражение подоцитов различной этиологии, в связи с чем это заболевание относят к группе «подоцитопатий».

Основную роль в развитии ФСГС отводят повреждению подоцитов вследствие молекулярного генетического дефекта, воздействия циркулирующих факторов проницаемости или внешних повреждающих агентов.

Структурные нарушения подоцитов, дезорганизация их актинового цитоскелета, сглаживание ножек, слияние фильтрационных щелей приводят к развитию протеинурии. При длительном и/или выражен-

ном воздействии повреждающего фактора активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряют связь с базальной мембраной клубочка, слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах участки ГБМ. Имея высокие адгезивные свойства, оголенная ГБМ формирует синехии с капсулой Боумена. В местах «срачивания» с ГБМ и в мезангиуме образуются очаги фиброза. В зонах фокально-сегментарного склероза фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция, окружающего клубочек. В итоге образуется глобальный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Кроме того, подоциты в ходе повреждения подвергаются трансдифференциации, приобретают свойства фибробластов и участвуют в синтезе экстрацеллюлярного матрикса, ускоряя формирование очагов фиброза.

В качестве факторов проницаемости рассматривают кардиотропноподобный цитокин 1 (из семейства интерлейкина-6), растворимый рецептор к урокиназе, гемопексин и др. При ФСГС и БМИ активность циркулирующих факторов проницаемости зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей с мочой их ингибиторов (предположительно липопротеидов высокой плотности). Мишенью факторов проницаемости могут являться белки щелевидной диафрагмы подоцитов (подоцин, нефрин, CD2AP и др.), участвующие в поддержании структуры и селективности гломерулярного фильтра.

При вирус-индуцированном ФСГС допускают прямое повреждающее действие вируса на подоциты или через освобождение воспалительных цитокинов, взаимодействующих с подоцитарными рецепторами.

В повреждении подоцитов при вторичном ФСГС, связанном с уменьшением массы почек, рефлюкс-нефропатией, ожирением, важную роль играют гемодинамические механизмы — адаптивная внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация с увеличением объема клубочков, ведущие к повышению механической нагрузки на подоциты. Гиперпродукция ангиотензина II и усиление синтеза TGF- β вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов.

Клиническая картина

- ▶ НС развивается более чем у 70% пациентов, персистирующая протеинурия без НС — у 30% пациентов и менее.
- ▶ В большинстве случаев НС и протеинурия сочетаются с микрогематурией, макрогематурия редка.

- ▶ Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 50% пациентов и более.
- ▶ Почечная недостаточность у 25–50% пациентов отмечается уже в дебюте заболевания.
- ▶ При генетических вариантах ФСГС в начале проявлений болезни протеинурия часто носит субнефротический характер.
- ▶ Развитие вторичной стероидрезистентности у детей в большинстве случаев может быть связано с трансформацией минимальных изменений в ФСГС.
- ▶ При ряде вторичных форм ФСГС отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего поражение почек.

Диагностика

Диагноз ФСГС основывается на данных морфологического исследования.

Биопсию почки проводят с дифференциально-диагностической целью и для оценки морфологических критериев прогноза.

У детей до 12 лет биопсия проводится, как правило, только при подтверждении стероидрезистентности.

Морфологические критерии ФСГС

Общие признаки ФСГС представлены на рис. 6.19.

- ▶ **На светооптическом уровне** — в начале заболевания изменения квалифицируются как минимальные, в последующем выявляются зоны склероза и гиалиноза в некоторых сегментах отдельных клубочков (не более 60% клубочков в препарате), умеренная клеточная пролиферация, адгезия петель клубочков к капсуле с образованием синехий. Фокальные изменения начинаются либо превалируют на кортико-медулярном уровне, затем вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. Выявляется разной степени интерстициальный фиброз.
- ▶ **При иммунофлюоресцентном исследовании** — в склерозированных сегментах свечение IgM и C3, при вторичных формах ФСГС возможно выявление и других иммуноглобулинов; в неизмененных клубочках свечение отсутствует.
- ▶ **При электронной микроскопии** — гипертрофия и вакуолизация подоцитов, слияние ножковых отростков, пенистого вида материал в просвете капилляров, пенистые клетки в мезангии, виллезная трансформация подоцитов, отслойка подоцитов, оголение участков БМК, синехии с капсулой, жировая и белковая дистрофия эпителия канальцев.

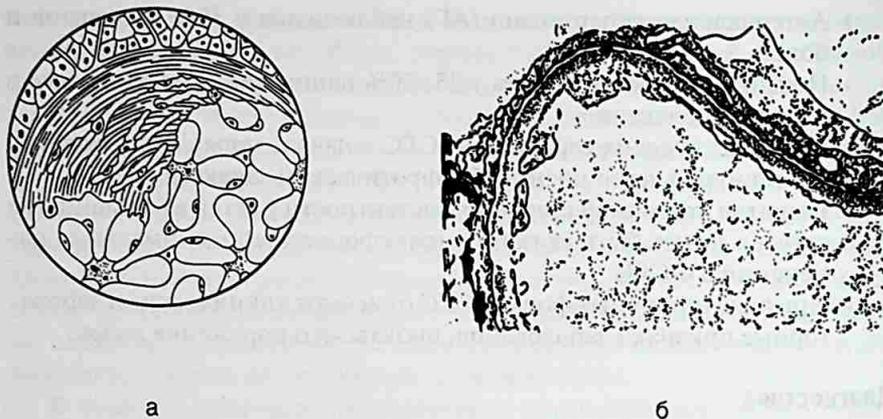


Рис. 6.19. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: а — световая микроскопия; б — электронная микроскопия (слияние ножек подоцитов) (Шилев Е.М., 2008) [12]

Морфологические варианты ФСГС

В зависимости от локализации зон повреждения в клубочках выделяют гистологические варианты болезни, различающиеся по клиническим проявлениям, частоте и скорости прогрессирования в ХПН.

1. **Верхушечный вариант (tip-lesion).** Составляет 17% всех форм ФСГС. Чаще встречается у представителей белой расы, реже у афроамериканцев (15%). Характеризуется пролапсом склерозированной дольки в начальный отдел проксимального канальца. Повреждение тубулоинтерстициальной зоны и сосудов по сравнению с другими вариантами ФСГС менее выражено. Клинические проявления: у 80% — выраженная протеинурия с тяжелым НС, реже, чем при других вариантах ФСГС развивается АГ и ПН, лучший ответ на стероидную терапию, полные ремиссии НС развиваются у 50% больных. Прогноз вполне благоприятный — 76% (5-летняя почечная выживаемость).
2. **Перихиллярный вариант.** Составляет 26% всех форм ФСГС. Чаще встречается у представителей белой расы. Характеризуется расположением склероза и гиалиноза в области ворот клубочка, часто выявляется гломеруломегалия. Рассматривается как вторичная форма ФСГС и развивается при заболеваниях, сопровождающихся уменьшением массы действующих нефронов, внутриклубочковой гипертензией, а также при ожирении. Клинические проявления:

- НС встречается реже — в 55% случаев, у 80% больных выявляется АГ. Редко достигаются полные (10%) и частичные (10%) ремиссии, тем не менее прогноз вполне благоприятный: почечная выживаемость составляет к 3 годам 75%.
3. **Коллапсирующий вариант (коллапсирующая гломерулопатия).** Составляет 11% всех форм ФСГС. Встречается преимущественно (91%) у представителей черной расы. Характеризуется пролиферацией подоцитов с образованием клеточных полулуний, коллапсом капиллярных петель всего клубочка, с образованием свободного подкапсульного пространства, быстрым развитием склероза. Характерны выраженные тубулоинтерстициальные изменения. Развивается вследствие дедифференцировки подоцитов с потерей ими маркеров зрелых подоцитов, экспрессии маркеров пролиферации и эпителиальных макрофагов. Подобные изменения наблюдаются при ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гломерулопатии, вызванной памидронатом, нефропатии у героинового наркоманов. Клинические проявления: высокая протеинурия, тяжелый НС, почечная недостаточность уже в начале болезни и быстрое (в среднем через 15 мес) прогрессирование до ТПН. Ответ на глюкокортикоиды наблюдается у 25% больных. Прогноз неблагоприятный: по сравнению с другими вариантами ФСГС почечная выживаемость наименее хорошая — 33% к 3 годам.
 4. **Клеточный вариант.** Самый редкий (3%) и наименее изученный вариант ФСГС. Много общего с коллапсирующей нефропатией. Характеризуется расширением мезангия, пролиферацией подоцитов, а также пролиферацией эндотелия со стазом лейкоцитов в просвете капилляра, коллапсом капиллярных петель. Может быть поврежден любой сегмент (перихилярный или периферический). Наблюдается накопление лейкоцитов и пенистых клеток. Редкость клеточного варианта, возможно, связана с отсутствием варианта как такового, потому что вышеуказанные изменения могут встречаться при других вариантах ФСГС, например при верхушечном варианте. По ответу на лечение, скорости развития ТПН занимает промежуточное положение между верхушечным вариантом (tip-lesion) и коллапсирующей нефропатией.
 5. **Неспецифический вариант (иногда называемый классическим).** Морфологические изменения клубочка трудно отнести к какому-либо другому варианту, поэтому он встречается чаще всего

(42%). Тубулоинтерстициальные повреждения, как правило, не выражены. Клинические проявления занимают промежуточную позицию между другими вариантами ФСГС: НС развивается у 67% больных, АГ — у 80%, полные ремиссии достигаются у 13% больных. Прогноз вполне благоприятный: 3-летняя почечная выживаемость — 65%.

Сегментарные склеротические изменения в клубочках также встречаются при пролиферативных формах ГН и других гломерулопатиях.

Клиническая диагностика

Клиническая диагностика идиопатического ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания.

ФСГС представляет собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений.

Сегментарные склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны различными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе при уже имеющейся патологии почек (полулунном ГН, IgA-нефропатии, синдроме Альпорта, болезни Фабри и др.), что отражает конечную точку в гистопатологической эволюции совершенно различных биологических процессов. Поэтому очень важно исключить вторичный характер ФСГС.

Генетическое обследование в рутинной практике не используют. Нет убедительной доказательной базы для целесообразности проведения генетического тестирования взрослых с ФСГС, даже в случаях стероидрезистентности. При отсутствии семейного анамнеза ФСГС мутации в генах нефрина (*NPHS1*), подоцина (*NPHS2*), *ACTN4*, *CD2AP* и *TRPC-6* обнаружены только у 0–3% взрослых больных ФСГС. У детей этот показатель значительно выше. Вариабельность этих мутаций в отношении их клинического фенотипа и противопоказаний к иммуносупрессивной терапии остается пока невыясненной.

У детей молекулярно-генетическое исследование показано при:

- ▶ раннем дебюте НС;
- ▶ наличии sibсов с аналогичными проявлениями.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику идиопатического ФСГС проводят с другими формами ГН и вторичным ФСГС, для чего необходима комплексная оценка клинико-лабораторных данных, морфологическое исследование ткани почки.

Лечение

Редкость спонтанных ремиссий при идиопатическом ФСГС обосновывает необходимость достижения медикаментозной ремиссии.

- ▶ Спонтанные ремиссии протеинурии при идиопатическом ФСГС возникают лишь у 5–6% больных.
- ▶ Спонтанные ремиссии возможны у пациентов с:
 - верхушечным вариантом (tip-lesion) ФСГС;
 - сохранной функцией почек на момент установления диагноза;
 - невысокой протеинурией.
- ▶ У больных ФСГС с НС шанс развития спонтанных ремиссий достоверно ниже, чем у больных без НС.
- ▶ В большинстве случаев спонтанные ремиссии крайне нестабильны.

Идиопатический фокально-сегментарный гломерулосклероз без нефротического синдрома

Больным ФСГС без НС с протеинурией $>0,5$ г/сут показано назначение ингибиторов АПФ или БРА как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках.

Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для контроля уровня протеинурии, АГ, креатинина и своевременного выявления показаний для иммуносупрессивной терапии.

Пациентам с АГ показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами. С позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны ингибиторы АПФ или БРА.

У пациентов с ФСГС и дислипидемией проводится коррекция нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных с ХБП.

Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз с нефротическим синдромом

Алгоритмы лечения идиопатического ФСГС у взрослых и детей представлены на рис. 6.20, 6.21.

Лечение препаратами, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Больным ФСГС с НС показано назначение препаратов, блокирующих РААС, — ингибиторов АПФ, БРА.

Иммуносупрессивная терапия

Инициальная терапия идиопатического ФСГС у взрослых представлены на рис. 6.20.

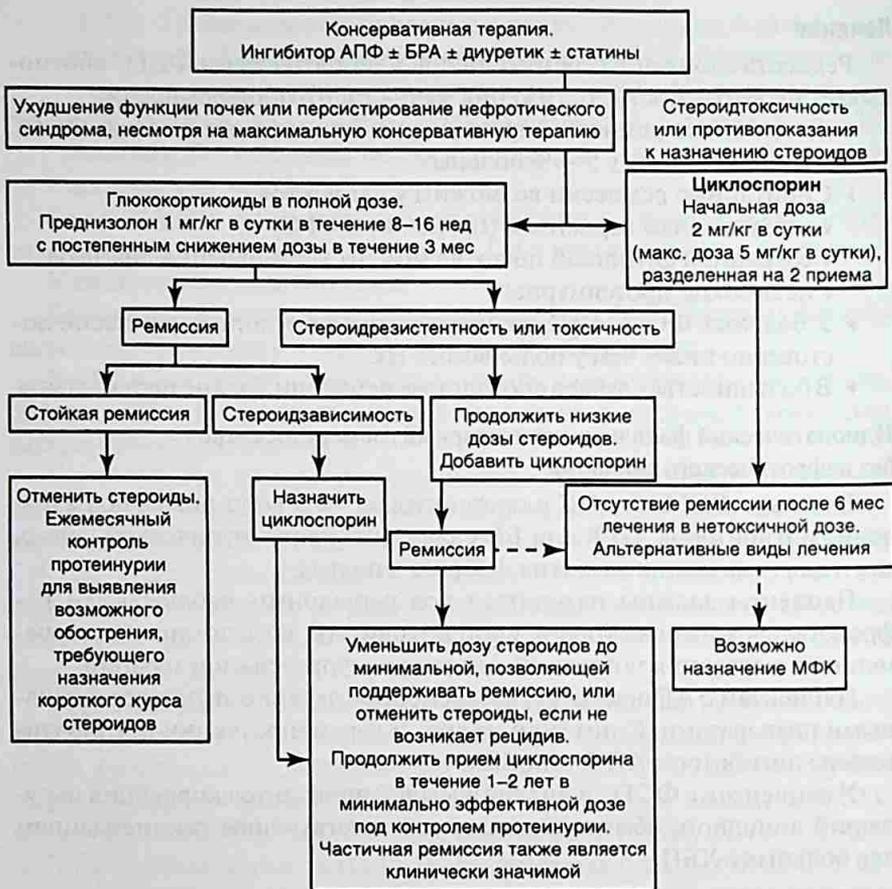


Рис. 6.20. Алгоритм лечения идиопатического фокально-сегментарного гломерулосклероза у взрослых (Шилов Е.М., 2016) [12]

При ФСГС с клиническими признаками НС рекомендуется применение:

- ▶ глюкокортикоидов;
- ▶ иммунодепрессантов.

Иммуносупрессивную терапию следует начинать, когда в результате максимальной консервативной терапии не удастся снизить протеинурию менее 3 г/сут.

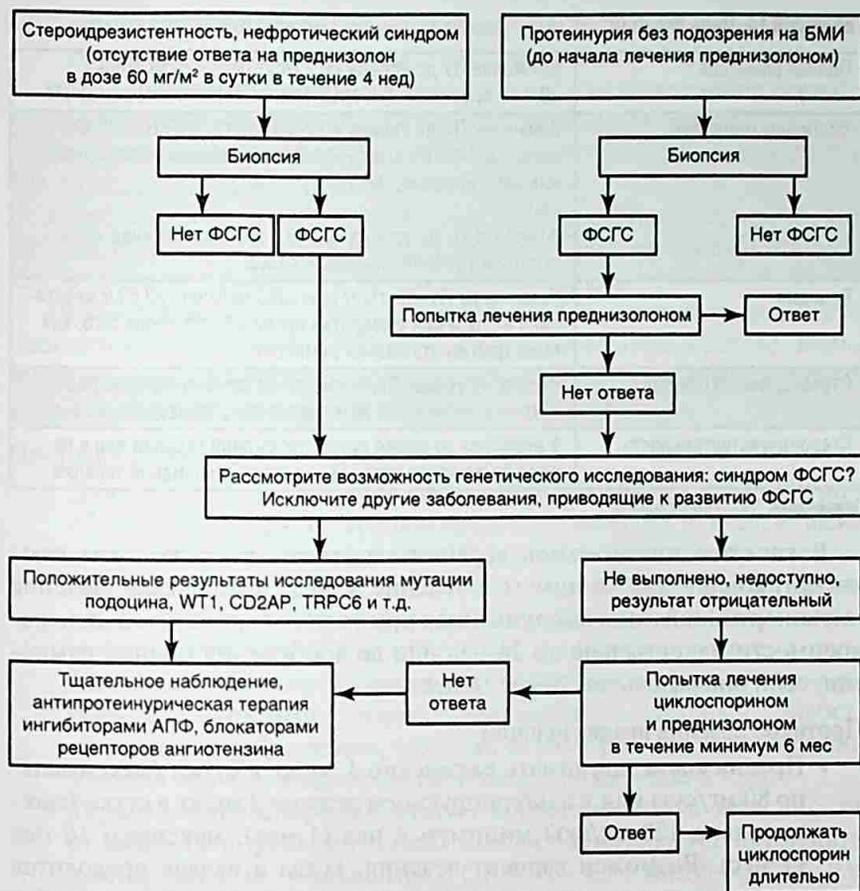


Рис. 6.21. Алгоритм лечения идиопатического фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей (Шилов Е.М., 2016) [12]

Цель терапии — достижение полной или частичной ремиссии протеинурии, сохранение СКФ (табл. 6.11).

Преднизолон предлагается назначать взрослым больным ежедневно в 1 прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме 1 прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг/сут).

Таблица 6.11. Цель терапии

Полная ремиссия	Снижение ПУ до уровня $<0,2$ г/сут (или <20 мг/моль, $<0,2$ г/г креатинина) и альбумин сыворотки крови >35 г/л
Частичная ремиссия	Снижение ПУ до уровня $<0,2$ – 20 г/сут (или <20 – 200 мг/моль, $<0,2$ – 20 г/г креатинина) и стабильная СКФ (изменение креатинина $<25\%$) или снижение ПУ до уровня $<0,2$ – $3,5$ г/сут и снижение $>50\%$ исходного уровня, стабильная СКФ
Рецидив	Увеличение ПУ $>3,5$ г/сут или >350 мг/моль, $>3,5$ г/г креатинина и альбумин сыворотки крови >35 г/л после того, как была достигнута полная ремиссия
Стероидрезистентность	Персистирующая ПУ, несмотря на лечение преднизолоном 1 мг/кг в сутки или 2 мг/кг через день, проводимое >4 мес
Стероидчувствительность	2 рецидива во время курса стероидной терапии или в период 2 нед после завершения курса стероидной терапии

Примечание. ПУ — протеинурия.

В качестве инициальной терапии назначают высокие дозы глюкокортикоидов как минимум в течение 4 нед; продолжают лечение глюкокортикоидами в высоких дозах при удовлетворительной их переносимости максимально до 16 нед или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 нед.

Протокол лечения преднизолоном

- ▶ Преднизолон принимать ежедневно 1 мг/кг в сутки (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг в сутки (максимально 120 мг/сут) минимум 4 нед (1 мес), максимум 16 нед (4 мес). Возможен вариант лечения, когда в начале проводится пульс-терапия преднизолоном (3 введения по 15 мг/кг, но не более 1000 мг на введение), а далее описанная выше схема лечения 1 мг/кг в сутки или 2 мг/кг в сутки в альтернирующем режиме.
- ▶ Затем дозу преднизолона постепенно (по $2,5$ мг в неделю) уменьшают до $0,6$ мг/кг в сутки (примерно 6 мес) и сохраняют в течение 1 мес. При достижении дозы 20 – 30 мг/сут во избежание подавления функции надпочечников рекомендуется альтернирующий режим приема. Перевод на альтернирующий режим возможен и ранее, особенно у пожилых пациентов.
- ▶ В дальнейшем дозу преднизолона снижают каждые 2 нед по $2,5$ мг до поддерживающей — 10 – 15 мг/сут. В случаях полной и неполной

ремиссии поддерживающая терапия продолжается около 24 мес, при необходимости она может быть продлена до 5 лет.

- ▶ При абсолютной неэффективности такой схемы в течение первого года лечения следует обсудить другие варианты терапии.

Дозу глюкокортикоидов предлагается снижать постепенно в течение 6 мес после достижения полной ремиссии.

У пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз глюкокортикоидов в качестве препаратов первой линии используют ингибиторы кальцинейрина.

Циклоспорин обеспечивает ремиссию ФСГС у значительной части пациентов (в среднем 40–50% у взрослых и до 60–70% у детей). Большинство этих пациентов стероидрезистентны, у стероидчувствительных больных ответ на терапию циклоспорином лучше.

Протокол лечения циклоспорином

- ▶ Циклоспорин назначается при персистировании протеинурии >3 г/сут, несмотря на терапию преднизолоном (до 16 нед), а также в случаях, когда взрослые пациенты не достигли хотя бы частичной ремиссии (см. табл. 6.11) после 8 нед ежедневного приема преднизолона. Циклоспорин также назначают больным стероидзависимым ФСГС (см. табл. 6.11), а также при наличии противопоказаний или выраженных побочных эффектов терапии глюкокортикоидами (декомпенсированный сахарный диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, ожирение и т.д.).
- ▶ Терапию циклоспорином следует корректировать в зависимости от возраста и функции почек. Циклоспорин следует применять с осторожностью у пациентов с СКФ <60 мл в минуту/1,73 м² и с тубулоинтерстициальными изменениями в ткани почки; не использовать при СКФ <30 мл в минуту/1,73 м² и при выраженных тубулоинтерстициальных изменениях в ткани почки. При решении вопроса о назначении циклоспорина для оценки СКФ целесообразно проведение пробы Реберга, а не использование расчетных формул.
- ▶ Терапию циклоспорином следует начинать с низких доз (2 мг/кг в сутки в 2 приема с 12-часовым перерывом) с постепенным увеличением в среднем до 3,5–4 мг/кг в сутки под тщательным фармакокинетическим контролем. Доза циклоспорина не должна превышать 5 мг/кг в сутки. Для достижения максимального эффекта требуется длительное лечение (>6 –12 мес), при тера-

пии циклоспорином <6 мес наиболее часто развиваются рецидивы НС.

- ▶ В 1-й месяц лечения уровень циклоспорина в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке C_0 в пределах 125–175 нг/мл ($C_2 < 500$ нг/мл).
- ▶ Контроль уровня препарата в крови (C_0):
 - 2-й месяц лечения — 1 раз в 2 нед;
 - с 3-го по 6-й месяц — 1 раз в месяц;
 - далее — 1 раз в 2 мес.
- ▶ В дни контроля концентрации циклоспорина в крови контролируют также следующие показатели:
 - уровень в крови:
 - креатинина;
 - альбумина;
 - билирубина;
 - глюкозы;
 - трансаминаз;
 - электролитов;
 - динамику протеинурии.
- ▶ Дозу циклоспорина в крови уменьшают при увеличении C_0 250 нг/мл или при нарастании креатинина крови более чем на 30% исходного уровня либо увеличении сывороточного уровня трансаминаз и билирубина.
- ▶ После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг в сутки до минимально эффективной дозы (1,5–2 мг/кг в сутки) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1–2 лет.
- ▶ Если при лечении циклоспорином в течение 6 мес эффекта не наблюдается (минимальным ответом следует считать снижение протеинурии на 50% по сравнению с исходным уровнем) или развиваются значимые нежелательные эффекты, циклоспорин заменяют другим препаратом.
- ▶ Пациенты, достигшие ремиссии, со стабильной функцией почек, получающие поддерживающую дозу циклоспорина <2 мг/кг в сутки, имеют низкий риск развития нефротоксичности. У пациентов, получающих более высокие дозы циклоспорина, после 24 мес лечения необходимо проведение повторной пункционной биопсии почек для выявления возможных признаков хронической циклоспориновой нефротоксичности.

- ▶ Циклоспорин назначают как в виде монотерапии (при наличии противопоказаний к глюкокортикоидам), так и в сочетании с преднизолоном в дозе 0,15 мг/кг в сутки в течение 4–6 мес, с последующим постепенным снижением до 5–7,5 мг/сут. Циклоспорин принимают в течение всего периода лечения.

Рецидивы фокально-сегментарного гломерулосклероза

Лечение рецидива НС (см. табл. 6.11) у больных ФСГС предлагается проводить в соответствии с рекомендациями для рецидивирующей БМИ у взрослых — при редких рецидивах повторить курс терапии преднизолоном или провести лечение ингибиторами кальцинейрина.

Стероидрезистентный фокально-сегментарный гломерулосклероз

- ▶ Для лечения стероидрезистентного ФСГС (см. табл. 6.11) используют циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг в сутки в 2 приема как минимум в течение 4–6 мес.
- ▶ При достижении частичной или полной ремиссии продолжают лечение циклоспорином как минимум в течение 12 мес, с последующим постепенным снижением дозы.
- ▶ Пациентам со стероидрезистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина назначают микофенолата мофетил.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз у детей

Алгоритм лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей у детей представлен на рис. 6.21.

- ▶ Диагноз ФСГС у детей в большинстве случаев устанавливают по результатам биопсии почки, назначенной после констатации стероидрезистентности. Детям раннего возраста с субнефротической протеинурией и при наличии сибсов с НС желательно проводить молекулярно-генетическое исследование, положительный результат которого — значимый предиктор неэффективности иммуносупрессивной терапии. Следует исключить синдромальные состояния, на фоне которых может развиваться ФСГС (синдромы Шимке, Пирсона, Шарко–Мари–Тута и др.).
- ▶ При отсутствии данных за вторичный или генетический характер ФСГС показано лечение ингибиторами кальцинейрина — циклоспорином в дозе 3–6 мг/кг в 2 приема с 12-часовым интервалом под контролем концентрации в крови (C0 — 70–100 нг/мл, C2 — 500–1000 нг/мл), креатинина, калия и артериального давления.

- ▶ Лечение циклоспорином желательнее сочетать с преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг через день. При побочных косметических эффектах возможна замена циклоспорина на такролимус, однако опыт применения последнего недостаточен.
- ▶ При отсутствии ремиссии на фоне лечения циклоспорином в течение 3–6 мес возможно применение 3–6 пульсовых введений метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг.
- ▶ При достижении полной или частичной ремиссии НС на протяжении 6 мес применения циклоспорина показано продление терапии не менее чем на 6 мес.
- ▶ При рецидиве НС возможно повторное применение пульс-терапии метилпреднизолоном и/или продолжение лечения циклоспорином.
- ▶ В случае рефрактерности к лечению циклоспорином возможно достижение ремиссии при назначении микофенолата мофетила.
- ▶ Применение алкилирующих агентов при ФСГС у детей не рекомендуется.
- ▶ У детей с ФСГС и субнефротической протеинурией, а также при рефрактерности к иммуносупрессивной терапии показано длительное применение ингибиторов АПФ и/или БРА для снижения протеинурии и замедления прогрессирования ХБП.

Прогноз

- ▶ Прогноз при идиопатическом ФСГС, протекающем без НС и нарушения функции почек, благоприятный: риск развития ТПН низкий, почечная выживаемость в течение 6,5–9 лет более 95%. У пациентов с ФСГС и персистирующей протеинурией (даже без НС) повышен риск сердечно-сосудистых осложнений. Снизить риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний позволяют препараты, блокирующие РААС.
- ▶ Прогноз ухудшают:
 - наличие НС (10-летняя выживаемость больных ФСГС с НС составляет 50%, без НС — 90%);
 - снижение почечной функции на момент постановки диагноза;
 - артериальная гипертензия;
 - отсутствие ответа на терапию (5-летняя выживаемость у резистентных к терапии больных — 65%, 10-летняя — 30%).
- ▶ Прогностически неблагоприятные морфологические признаки:
 - тяжелые изменения интерстиция;
 - атрофия канальцев;

- сосудистые изменения;
 - коллапсирующий вариант ФСГС (3-летняя почечная выживаемость при коллапсирующей нефропатии — 33%, тогда как при благоприятном варианте tip-lesion 5-летняя выживаемость — 76%).
- ▶ Значительно возрастает доля ФСГС в структуре ТПН (до 50%), что указывает в целом на прогрессирующий характер заболевания.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение ФСГС.
2. Укажите принципиальные различия этиологических факторов первичной и вторичной форм ФСГС.
3. Какому патогенетическому фактору отводится основная роль в развитии ФСГС?
4. Какие синдромы преобладают в клинической картине ФСГС?
5. Какой метод считают основным в диагностике ФСГС?
6. Перечислите морфологические варианты ФСГС.
7. Какова цель иммуносупрессивной терапии при ФСГС?
8. Каков алгоритм лечения идиопатического ФСГС у взрослых?
9. Каков алгоритм лечения идиопатического ФСГС у детей?

Экстракапиллярный (быстро прогрессирующий, злокачественный) гломерулонефрит

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) — ургентная нефрологическая ситуация, требующая срочных диагностических и лечебных мероприятий. БПГН клинически характеризуется остронефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (повышение уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза за 3 мес), морфологически — наличием экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний в 50% клубочков и более.

Синонимы термина: подострый ГН, злокачественный ГН.

Общепринятый морфологический термин, используемый для обозначения БПГН, — экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями.

Эпидемиология

Частота БПГН составляет 2–10% всех форм гломерулонефрита, регистрируемых в специализированных нефрологических стационарах.

Этиология

БПГН может быть идиопатическим или развиваться в рамках системных заболеваний (АНЦА-ассоциированный васкулит, синдром Гудпасчера, СКВ).

Патогенез

Полулуния возникают вследствие выраженного повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянско-го–Боумена. Основной причиной такого тяжелого повреждения считают воздействие:

- ▶ АНЦА;
- ▶ анти-БМК-антител;
- ▶ иммунных комплексов.

Клеточный состав полулуний представлен в основном пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками и макрофагами. Эволюция полулуний — обратное развитие или фиброз — зависит от степени накопления макрофагов в пространстве капсулы Шумлянско-го–Боумена и ее 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 приводит к необратимому фиброзу полулуний. Важная роль в регуляции процессов привлечения и накопления макрофагов в полулуниях принадлежит хемокинам — моноцитарному хемоаттрактантному протеину-1 (MCP-1) и макрофагальному воспалительному протеину-1 (MIP-1). Высокая экспрессия этих хемокинов в местах формирования полулуний с высоким содержанием макрофагов обнаруживается при БПГН с наиболее тяжелым течением и плохим прогнозом. Важный фактор, приводящий к фиброзу полулуний, — фибрин, в который трансформируется фибриноген, попадающий в полость капсулы вследствие некроза капиллярных петель клубочка.

Классификация

В зависимости от преимущественного механизма повреждения, клинической картины и лабораторных показателей в настоящее время выделены пять иммунопатогенетических типов БПГН (Glassock, 1997).

Основные иммунопатологические критерии, определяющие каждый из типов БПГН:

- ▶ тип свечения иммунореактантов в почечном биоптате;
- ▶ наличие повреждающего фактора (антитела к БМК, иммунные комплексы, АНЦА) в сыворотке больного (табл. 6.12).

Таблица 6.12. Характеристика иммунопатогенетических типов экстракапиллярного гломерулонефрита

Патогенетический тип	Имуноферментная микроскопия почечной ткани (тип свечения)	Сыворотка крови		
		антитела к базальной мембране капилляров	комплемента (снижение уровня)	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
I	Линейное	+	-	-
II	Гранулярное	-	+	-
III	-	-	-	+
IV	Линейное	+	-	+
V	-	-	-	-

Имунопатогенетические типы БПГН

- ▶ Тип I («антительный», «анти-БМК-нефрит»). Обусловлен повреждающим действием антител к БМК. Характеризуется «линейным» свечением антител в почечном биоптате и наличием циркулирующих антител к БМК в сыворотке крови. Существует как изолированная (идиопатическая) болезнь почек или как заболевание с содружественным поражением легких и почек (синдром Гудпасчера).
- ▶ Тип II («иммунокомплексный»). Вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется в основном «гранулярный» тип свечения, в сыворотке анти-БМК-антитела и АНЦА отсутствуют, у многих больных может быть снижен уровень комплемента. 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 антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Свечение иммуноглобулинов и комплемента в биоптате отсутствует или незначительно (pauci-immune, «малоиммунный» ГН), в сыворотке выявляют АНЦА, на-

правленные против протеиназы-3 или миелопероксидазы. Этот тип БПГН — проявление АНЦА-ассоциированного васкулита [гранулематозный полиангиит, микроскопический полиангиит (гранулематоз Вегенера)].

- ▶ Тип IV представляет собой сочетание двух патогенетических типов — антительного (I тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (III тип). При этом в сыворотке крови определяются и антитела к БМК, и АНЦА, а в почечном биооптате — линейное свечение антител к БМК как при классическом анти-БМК-нефрите. При этом возможна и пролиферация мезангиальных клеток, отсутствующая при классическом антительном типе БПГН.
- ▶ Тип V (истинный «идиопатический»). При этом крайне редком типе иммунные факторы повреждения не удается выявить ни в циркуляции (отсутствуют анти-БМК-антитела и АНЦА, уровень комплемента нормальный), ни в почечном биооптате (полностью отсутствует свечение иммуноглобулинов). Предполагается, что в его основе лежит клеточный механизм повреждения почечной ткани. Среди всех типов БПГН более половины (55%) приходится на АНЦА-ассоциированный БПГН (III тип), два других типа БПГН (I и II) распределяются примерно поровну (20 и 25%).

Характеристика основных типов БПГН представлена в табл. 6.13. По наличию тех или иных серологических маркеров (и их комбинации) можно предположить тип свечения в почечном биооптате и соответственно механизм повреждения — патогенетический тип БПГН, что важно учитывать при выборе программы лечения.

Таблица 6.13. Классификация типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Тип	Характеристика	Клинические варианты	Частота, %
I	Опосредованный антителами к БМК: линейные отложения IgG при иммуногистологическом исследовании ткани почек	Синдром Гудпасчера. Изолированное поражение почек, ассоциированное с антителами к БМК	5
II	Иммунокомплексный: гранулярные отложения иммуноглобулина в клубочках почки	Постинфекционный. Постстрептококковый. При висцеральных абсцессах. Люпус-нефрит. Геморрагический васкулит. IgA-нефропатия. Смешанная криоглобулинемия. Мембранопротиферативный гломерулонефрит	30–40

Окончание табл. 6.13

Тип	Характеристика	Клинические варианты	Частота, %
III	АНЦА-ассоциированный: малоиммунный с отсутствием иммунных отложений при иммунологическом исследовании	Гранулематозный полиангиит. Микроскопический полиангиит. Эозинофильный гранулематозный полиангиит	50
IV	Сочетание I и III типов	—	—
V	АНЦА-негативный васкулит почек: с отсутствием иммунных отложений	Идиопатический	5–10

Примечание. БМК — базальная мембрана капилляров. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Во всех случаях БПГН необходимо выполнять биопсию почки, по возможности безотлагательно. Морфологическое исследование ткани почки должно проводиться с обязательным применением люминесцентной микроскопии.

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты — наиболее частая причина БПГН. Вовлечение почек при этих заболеваниях — фактор неблагоприятного прогноза в отношении как почечной, так и общей выживаемости. В связи с этим биопсия почки чрезвычайно важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения.

Клинические проявления

Клинический синдром БПГН включает в себя два компонента:

- ▶ остроснефритический синдром (синдром острого нефрита);
- ▶ быстро прогрессирующую почечную недостаточность, которая по темпам потери функции почек занимает промежуточное положение между острой почечной недостаточностью и ХПН, то есть подразумевает развитие уремии в течение года с момента первых признаков заболевания. Таким темпам прогрессирования соответствует удвоение уровня креатинина сыворотки крови каждые 3 мес. Однако часто фатальная потеря функции происходит всего за несколько (1–2) недель, что соответствует критериям острой почечной недостаточности.

Диагностика

БПГН диагностируют на основании оценки темпа ухудшения функции почек и выделения ведущего нефрологического синдрома (остроснефритический и/или нефротический).

Лабораторная диагностика

- ▶ **Общий анализ крови:** нормохромная анемия, возможны нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитоз или тромбоцитопения, повышение СОЭ.
- ▶ **Общий анализ мочи:** протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.
- ▶ **Биохимический анализ крови:** повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, гипопроteinемия и гипоальбуминемия, дислипидемия в случаях нефротического синдрома.
- ▶ **Снижение СКФ** (определенное по клиренсу креатинина — проба Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD; использование формулы Кокрофта—Голта нежелательно в связи с «завышением» СКФ на 20–30 мл).
- ▶ **Иммунологические исследования:** определение — иммуноглобулинов А, М и G-комплемента — АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к ПР-3 и МПО — анти-ВМК-антител.

Гистологическое исследование биоптата почки

Всем больным БПГН показана биопсия почки. Проведение ее необходимо в первую очередь с целью оценки прогноза и выбора оптимального метода лечения: своевременно примененная агрессивная схема иммуносупрессивной терапии иногда позволяет добиться восстановления фильтрационной функции почек даже в ситуации, когда степень ее ухудшения достигла терминальной почечной недостаточности. В связи с этим при БПГН биопсию почки необходимо выполнять и при выраженной, требующей проведения гемодиализа почечной недостаточности. Морфологическая характеристика различных типов БПГН приведена в рекомендациях по ведению анти-ВМК ГН, АНЦА-ГН и волчаночному нефриту.

Дифференциальная диагностика

При выявлении синдрома БПГН необходимо исключить состояния, которые внешне напоминают (имитируют) БПГН, но имеют другую природу и поэтому требуют иного терапевтического подхода. Это три группы заболеваний:

- ▶ нефриты — острый постинфекционный и острый интерстициальный, как правило, с благоприятным прогнозом, при которых только в части случаев применяются иммуносупрессанты;

- ▶ 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 нефропатию, тромботические микроангиопатии разного генеза).

В большинстве случаев эти состояния можно исключить клинически (см. табл. 6.14). С другой стороны, наличие и особенности внепочечной симптоматики могут указать на болезнь, при которой часто развивается БПГН (СКВ, системные васкулиты, лекарственная реакция).

Таблица 6.14. Дифференциальная диагностика быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Состояния, имитирующие быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Отличительные особенности
Антифосфолипидный синдром (АФС-нефропатия)	Наличие сывороточных антител к кардиолипину классов IgM и IgG и/или антител к b2-гликопротеиду 1, волчаночного антикоагулянта. Повышение плазменной концентрации D-димера, продуктов деградации фибрина. Отсутствие или незначительные изменения анализа мочи (обычно «следовая» протеинурия, скудный мочево осадок) при выраженном снижении СКФ. Клинические проявления артериальных (острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и венозных (тромбоз глубоких вен голеней, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз почечных вен) сосудов, сетчатое ливедо (<i>livedo reticularis</i>)
Гемолитико-уремический синдром	Связь с инфекционной диареей (при типичном гемолитико-уремическом синдроме). Выявление триггеров активации комплемента (вирусные и бактериальные инфекции, травма, беременность, лекарства). Тяжелая анемия с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ, снижение гаптоглобина, шистосомоз), тромбоцитопения
Склеродермическая нефропатия	Кожные и органные признаки системной склеродермии. Выраженный и некупируемый подъем АД. Отсутствие изменений в анализах мочи
Острый канальцевый некроз	Связь с приемом лекарственного препарата (особенно НПВП, ненаркотического анальгетика, антибиотика). Макрогематурия (возможно отхождение сгустков крови). Быстрое развитие олигурии

Окончание табл. 6.14

Состояния, имитирующие быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Отличительные особенности
Острый тубулоинтерстициальный нефрит	Как правило, четкая причина (прием лекарственного препарата, саркоидоз). Снижение относительной плотности мочи при отсутствии выраженной протеинурии
Холестериновая эмболия внутривисцеральных артерий и артериол*	Связь с эндоваскулярной процедурой, тромблизисом, тупой травмой живота. Выраженный подъем АД. Признаки острофазового ответа (лихорадка, потеря аппетита, массы тела, артралгии, увеличение СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка). Гиперэозинофилия, эозинофиурия. Сетчатое ливедо (<i>livedo reticularis</i>) с трофическими язвами (чаще на коже нижних конечностей). Системные признаки холестериновой эмболии (внезапная односторонняя слепота, острый панкреатит, гангрена кишки)

* В редких случаях приводит к развитию быстро прогрессирующего гломерулонефрита, в том числе АНЦА-ассоциированного.

Лечение

Общие принципы лечения

БПГН встречается чаще как проявление системного заболевания (СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.), реже — как идиопатическая болезнь, однако принципы лечения общие:

- ▶ необходимо экстренное исследование сыворотки на наличие анти-БМК-антител и АНЦА;
- ▶ биопсия почки для своевременной постановки диагноза (выявление признаков экстракапиллярного гломерулонефрита и типа свечения антител — линейного, гранулярного, «малоиммунного»), оценки прогноза и выбора тактики лечения.

Для предотвращения необратимой катастрофической потери функции почек лечение необходимо начинать срочно, сразу же после установления клинического диагноза БПГН (остронефритического синдрома в сочетании с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью при нормальных размерах почек и исключении других причин острой почечной недостаточности).

Задержка лечения на несколько дней может ухудшить эффективность лечения, так как при развитии анурии лечение почти всегда безуспешно. Это единственная форма ГН, при которой опасность раз-

вития побочных явлений иммуносупрессивной терапии несопоставима с возможностью неблагоприятного прогноза при естественном течении болезни и несвоевременном начале лечения.

Лечение БПГН следует начинать еще до получения результатов диагностических исследований (серологических, морфологического) с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней. Такая тактика полностью оправдана даже в случае невозможности проведения биопсии почки у больных, тяжесть состояния которых препятствует этой процедуре. Сразу после верификации диагноза БПГН к глюкокортикоидам следует добавить алкилирующие препараты (циклофосамид в сверхвысоких дозах), особенно у больных с васкулитом (локально-почечным или системным) и циркулирующими АНЦА и волчаночным нефритом.

Интенсивный плазмаферез целесообразно сочетать с иммуносупрессантами в случаях:

- ▶ анти-БМК нефрита при условии начала лечения до появления потребности в гемодиализе;
- ▶ у больных с не анти-БМК экстракапиллярным гломерулонефритом с признаками почечной недостаточности, требующей лечения гемодиализом в момент постановки диагноза (СКр более 500 мкмоль/л) в отсутствие признаков необратимого повреждения почек по данным нефробиопсии (более 50% клеточных или фиброзно-клеточных полулуний).

Инициальная терапия БПГН зависит от его иммунопатогенетического типа и потребности в диализе с момента постановки диагноза (табл. 6.15).

Таблица 6.15. Начальная терапия быстро прогрессирующего (экстракапиллярного) гломерулонефрита в зависимости от патогенетического типа

Тип	Серология	Терапия / потребность в гемодиализе	
		нет	есть
I	Анти-БМК-болезнь (а-БМК+) (АНЦА-)	ГК (0,5–1 мг/кг внутрь ± пульс-терапия в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней), плазмаферез (интенсивный)	Консервативное ведение
II	Болезнь ИК (а-БМК-), (АНЦА-)	ГК (внутри или пульс-терапия), цитостатики (циклофосамид) внутрь (2 мг/кг в сутки) или внутривенно (15 мг/кг, но не более 1 г)	

Окончание табл. 6.15

Тип	Серология	Терапия / потребность в гемодиализе	
		нет	есть
III	«Малоиммунный» (а-БМК-) (АНЦА+)	ГК (внутри или пульс-терапия), циклофосфамид	ГС (внутри или пульс-терапия), циклофосфамид. Интенсивный плазмообмен — ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг в сутки
IV	Комбинированный (а-БМК+) (АНЦА+)	Как при I типе	Как при I типе
V	«Идиопатический» (а-БМК-) (АНЦА-)	Как при III типе	Как при III типе

Примечание. БМК — базальная мембрана клубочков. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела. ГК — глюкокортикоиды. ГС — глюкокортикостероиды. ИК — иммунные комплексы.

Лечение отдельных патогенетических типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Анти-БМК нефрит (тип I по Glassock, 1997), в том числе синдром Гудпасчера

Всем пациентам с анти-БМК ГН (за исключением диализзависимых на момент установки диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и при отсутствии легочных кровотечений) следует начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, глюкокортикоидами и плазмаферезом.

- ▶ При уровне креатинина крови менее 600 мкмоль/л назначают преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки и циклофосфамид в дозе 2–3 мг/кг 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 препаратами сочетают с интенсивным плазмаферезом, который проводят ежедневно. В случае риска развития легочного кровотечения часть объема удаленной плазмы замещают свежзамороженной плазмой. Стабильного эффекта достигают после проведения 10–14 сеансов плазмафереза. Такой режим терапии позволяет добиться улучшения функции почек почти у 80% больных, причем 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.

Проведение поддерживающей иммуносупрессивной терапии при анти-БМК ГН нецелесообразно.

Иммунокомплексный быстро прогрессирующий гломерулонефрит (тип II по Glassock, 1997)

При иммунокомплексном БПГН лечение следует начинать с пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно (по 1000 мг в течение 3–5 дней) с дальнейшим приемом преднизолона внутрь (60 мг/кг в сутки).

При быстро прогрессирующем волчаночном ГН (IV тип) рекомендовано назначать циклофосфамид внутривенно в дозе 500 мг каждые 2 нед в течение 3 мес (суммарная доза 3 г) или препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил в целевой дозе 3 г/сут в течение 6 мес или микофенолат натрия в эквивалентной дозе) в сочетании с глюкокортикоидами в виде внутривенных «пульсов» метилпреднизолона в дозе 500–750 мг в течение 3 последовательных дней и затем преднизолона внутрь 1,0–0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед с постепенным снижением до ≤ 10 мг/сут к 4–6 мес.

Цитостатики эффективны как при СКВ, так и при криоглобулинемическом ГН (после исключения гепатита, вызванного вирусом гепатита С). При инфицировании вирусом гепатита С показано добавление интерферона альфа.

Лечение плазмаферезом при иммунокомплексном БПГН не показано.

Польза плазмафереза доказана лишь при БПГН у больных с криоглобулинемией.

Малонмунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с АНЦА (тип III по Glassock, 1997)

В качестве инициальной терапии АНЦА-ГН необходимо назначение циклофосфамида внутрь (2 мг/кг в сутки) или внутривенно (15 мг/кг, но не более 1 г, с интервалом 2 нед первые 3 инфузии, а затем каждые

3 нед) в сочетании с глюкокортикоидами в высоких дозах (0,5–1 мг/кг внутрь ± пульс-терапия в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней).

- ▶ Несвоевременное назначение циклофосамида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидиву заболевания.
- ▶ У пациентов старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу циклофосамида следует снизить на 25%. Лечение циклофосамидом продолжают в течение 3–12 мес.

Пациентам с менее тяжелыми формами заболевания или имеющим противопоказания к циклофосамиду следует назначать ритуксимаб и глюкокортикоиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии.

- ▶ Терапия ритуксимабом при АНЦА-ГН сопоставима по эффективности с циклофосамидом и не различается по частоте побочных эффектов.
- ▶ Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводились, могут быть использованы оба часто используемых режима:
 - внутривенно по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед;
 - внутривенно по 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед.
- ▶ Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба следует проводить на фоне премедикации метилпреднизолоном внутривенно по 250–500 мг и антигистаминными препаратами [хлоропирамин (Супрастин*) по 20 мг внутримышечно].

Пациентам, нуждающимся в лечении диализом, и пациентам с быстро нарастающим СКр показано дополнительное к лечению глюкокортикоидами и циклофосамидом проведение плазмафереза.

Дополнительно проведение плазмафереза рекомендовано пациентам с диффузными легочными кровотечениями и пациентам с перекрестным синдромом (сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН).

У пациентов, остающихся диализзависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания, терапию циклофосамидом следует отменить через 3 мес.

Комбинированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит (сочетание анти-БМК-нефрита и АНЦА-ГН) (тип IV по Glasscock, 1997)

При IV типе БПГН лечение нужно проводить как при анти-БМК-ГН, поскольку прогноз течения анти-ГБМ хуже, чем при АНЦА-ГН,

при сочетании этих типов лечение должно быть более агрессивным, чем при АНЦА-ГН.

«Идиопатический» (анти-БМК- и АНЦА-негативный ГН) (тип V по Glassock, 1997)

Больных с V типом БПГН следует лечить по протоколу, применяемому при III (АНЦА-ассоциированном ГН) типе БПГН.

Хотя при идиопатическом БПГН необходимость добавления цитостатиков (циклофосамид внутрь или пульс-терапия) не доказана, применение циклофосамида представляется оправданным.

Поддерживающая терапия

Пациентам, достигшим ремиссии, следует проводить поддерживающую терапию в менее агрессивных режимах.

Пациентам, у которых сохраняется полная ремиссия, поддерживающую терапию следует проводить не менее 18 мес.

Пациентам, остающимся диализзависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающую терапию проводить не следует.

Режим поддерживающей терапии определяет основное заболевание, в рамках которого развился БПГН.

Для лечения АГ необходимо применять антигипертензивные препараты различных групп в разных комбинациях с обязательным использованием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антипротеинурической и нефропротективной целями.

Пациентам с протеинурией более 500 мг/с (белок/креатинин мочи >50 мг/моль) назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II строго обязательно.

Прогноз

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы.

Без лечения развитие терминальной почечной недостаточности при БПГН в течение первого года достигает 100%.

- ▶ В результате активной иммуносупрессивной терапии ремиссия достигается у 80% пациентов.
- ▶ При системных заболеваниях прогноз может определяться также поражением других органов (сердечно-сосудистая система, легкие).
- ▶ Прогноз больных БПГН в первую очередь определяется тяжестью (распространенностью) 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), 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 все равно развивается ТПН, поэтому иммуносупрессивная терапия показана всем больным БПГН, если только клинические и морфологические прогностические факторы не говорят о необратимости процесса даже при «агрессивном» лечении или она не сопряжена с высоким риском осложнений.
- ▶ Выживаемость почечного трансплантата у больных БПГН в течение 1 года достигает 90%.

Скрининг

Скрининг БПГН не проводят.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение БПГН.
2. Каким патогенетическим факторам отводится важная роль в выраженном поражении клубочков при БПГН?
3. Перечислите иммунопатогенетические типы БПГН.
4. Укажите принципиальные различия иммунопатогенетических типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита.
5. Какие синдромы преобладают в клинической картине БПГН?
6. Перечислите методы лабораторной диагностики БПГН.
7. Какие состояния необходимо исключать при выявлении синдрома БПГН?
8. В чем заключаются основные принципы лечения БПГН?

Примеры формулировки диагноза

- ▶ Хронический очаговый сегментарный IgA-мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит с умеренно выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, период обострения. ХБП С3а.А3.

- ▶ Хронический гломерулонефрит, морфологически мезангиопролиферативный с тубулоинтерстициальным компонентом и ФСГН, обострение с нарушением азотвыделительной функции почек. Чрескожная пункционная биопсия почки от 15.09.14 Z 51.2. Иммуносупрессорная терапия [пульс-терапия метилпреднизолоном (Метипредом*), азатиоприн]. ХБП С3а А3.
- ▶ Хронический гломерулонефрит, морфологически — мезангио-пролиферативный с фибропластической трансформацией, с тубулоинтерстициальным компонентом, с переходом в ФСГН, обострение, с нарушением азотвыделительной функции почек. Чрескожная пункционная нефробиопсия от 03.13 Z51.2. Иммуносупрессорная терапия [гидроксихлорохин (Иммард*), пульс-терапия метилпреднизолоном (Метипредом*), циклофосфамидом (циклофосфаном*)]. ХБП С2. А2.
- ▶ Хронический гломерулонефрит, морфологически ФСГС, обострение с нарушением азотвыделительной функции. ХБП С2. А2.
- ▶ Хронический гломерулонефрит, морфологически мембранозная форма, стадия обострения. Иммуносупрессорная терапия [гидроксихлорохин (Иммард*)]. Чрескожная пункционная биопсия почки от 22.09.14 ХБП С1.А1.

Общие принципы лечения гломерулонефритов и основные группы лекарственных препаратов, используемых для патогенетической терапии

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.

Этиологическая терапия

Обратное развитие почечного поражения может быть достигнуто в первую очередь путем этиологического подхода к лечению ГН, однако такой подход возможен лишь у немногих больных.

Этиологическое лечение:

- ▶ специфическое лечение сифилитического, малярийного, паратуберкулезного нефрита с освобождением от иммунных комплексов и полным излечением;
- ▶ удаление опухоли при паранеопластическом НС;
- ▶ прекращение приема соответствующего препарата, вызвавшего лекарственный нефрит;
- ▶ стойкое воздержание при алкогольном нефрите;
- ▶ исключение аллергизирующих факторов при atopическом нефрите.

Возможность обратного развития при своевременном устранении этиологического фактора вполне реальна.

Антибиотики в настоящее время используют для санации очагов хронической инфекции.

Патогенетическая терапия

Привести к обратному развитию ГН, остановить или замедлить его прогрессирование могут методы патогенетической терапии, направленные на:

- ▶ различные звенья патогенеза;
- ▶ иммунные процессы;
- ▶ воспаление;
- ▶ внутрисосудистую коагуляцию.

В определенной степени к патогенетической относится и антигипертензивная терапия, а в отдельных случаях и диуретическая.

Большая часть средств патогенетической терапии нефритов (глюкокортикоиды, цитостатики, в том числе селективные, гепарин, плазмаферез) имеет широкий диапазон действия, вмешивается в гомеостатические процессы, нередко вызывает тяжелые осложнения, что позволяет называть их методами активной или агрессивной терапии. 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 при назначении патогенетической терапии

- ▶ При высокой активности ГН, прежде всего ГН с НС, иммуносупрессивная терапия необходима.

- ▶ Симптоматическим лечением, а также назначением ингибиторов АПФ и статинов ограничиваются только при:
 - наличии противопоказаний к активной терапии;
 - невозможности ее проведения по каким-либо причинам.
- ▶ При впервые возникшем НС, особенно без гематурии и артериальной гипертензии, показано лечение глюкокортикоидами.
- ▶ При последующих рецидивах лечение начинают с глюкокортикоидов (если первый эпизод лечения глюкокортикоидами был эффективным), 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 пульс-терапии.
- ▶ При латентном нефрите с протеинурией более 1 г/сут показаны ингибиторы АПФ.
- ▶ В отношении гематурических форм единой тактики нет (см. табл. 6.18).

В настоящее время для лечения гломерулонефритов применяют следующие группы лекарственных средств:

- ▶ глюкокортикоиды;
- ▶ цитостатики;
- ▶ ингибиторы АПФ;
- ▶ антикоагулянты;
- ▶ антиагреганты;
- ▶ гипополипидемические препараты.

В некоторых ситуациях большое значение имеет метод «механической» иммуносупрессии — плазмаферез.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия может назначаться в качестве самостоятельного лечения или в сочетании с малыми дозами преднизолона (10–15 мг/сут). Особое место в лечении БМИ занимает циклоспорин А, который, с учетом современных знаний о механизмах его действия, относят к иммуносупрессивной терапии первой линии.

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 сторо-

ны, в функцию всех воспалительных клеток и образование гуморальных факторов воспаления, а с другой — в иммунный ответ, причем больше в клеточный, чем в гуморальный.

Основные механизмы действия глюкокортикоидов:

- ▶ 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 развитии иммунного ответа и воспаления (цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, активные радикалы кислорода, протеолитические ферменты 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 (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли 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 счет снижения продукции интерлейкина-2) — хелперных, супрессорных и цитотоксических субпопуляций.

В отличие от Т-клеток, В-клетки менее чувствительны к глюкокортикоидам. Влияние глюкокортикоидов на продукцию антител зависит от дозы:

- ▶ низкие не влияют;
- ▶ высокие же могут снижать уровень иммуноглобулинов (за счет 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;
- ▶ для подавления функциональной активности лейкоцитов и гуморального иммунитета — более высокие.

Общие показания

Общими показаниями для назначения глюкокортикоидов при нефритах считают:

- ▶ выраженную активность почечного процесса;
- ▶ наличие НС без выраженной гипертензии и гематурии (морфологически — минимальные изменения клубочков, мезангиопролиферативный и мембранозный нефрит).

Лечение наименее перспективно при ФСГС, мезангиокапиллярном ГН и диффузном гломерулосклерозе в исходе любого варианта ГН.

Частные показания при отдельных клинико-морфологических вариантах ГН были изложены ранее.

Методы (схемы) терапии глюкокортикоидами

Возможны различные способы (режимы) применения глюкокортикоидов при ГН. Для достижения эффективных концентраций глюкокортикоидов в областях иммунного воспаления и отека в почечной ткани, где кровоток значительно снижен, эффективны следующие способы введения глюкокортикоидов — длительное ежедневное введение высоких и умеренно высоких доз (преднизолон) внутрь и внутривенно — сверхвысоких (так называемая пульс-терапия; метилпреднизолон или преднизолон).

- ▶ **Ежедневный прием высоких доз преднизалона внутрь.** В зависимости от тяжести ГН преднизолон в высоких дозах 1,1–2 мг/кг в сутки в течение 1–2 мес можно назначать внутрь в 2–3 приема (основную часть в утренние часы) или однократно утром. В первом случае,

при дробном приеме преднизолона, достигается лучший контроль воспаления в почках, но чаще развиваются и более выражены ближайшие побочные эффекты. Поэтому некоторые авторы рекомендуют при первой же возможности (при наличии клинических признаков улучшения) переводить больного с дробного на однократный прием. Затем при достижении положительного эффекта суточную дозу медленно снижают до минимально возможной поддерживающей.

- ▶ **Прием высоких доз преднизолона через день.** При приеме глюкокортикоидов через день значительно меньше, чем при ежедневном приеме, подавляется функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом доза преднизолона, которую больной принимает через день однократно утром, эквивалентна двойной суточной дозе ежедневного приема. 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 эффективен при поддерживающей терапии.
- ▶ **Пульс-терапия метилпреднизолоном.** Для быстрого достижения очень высоких концентраций глюкокортикоидов в плазме крови внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в течение многих лет использовали для лечения кризов отторжения почечного аллотрансплантата. Аналогичный подход применяется для лечения БПГН с полулуниями и других тяжелых 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 еще 2 раза в последующие дни для достижения общей дозы 3–4 г препарата. Метод противопоказан больным с тяжелой артериальной гипертензией, а также миокардитом или выраженной кардиомиопатией.
- ▶ **Поддерживающая терапия.** После проведения курса лечения высокими дозами (чаще всего 2 мес) дозу снижают (обычно в течение такого же срока, а при системных заболеваниях — медленнее) до поддерживающей (10–20 мг/сут). Сроки поддерживающей терапии определяют эмпирически, обычно 2 мес, иногда (особенно при ГН, связанных с системными заболеваниями) — больше, даже

в течение нескольких лет, при этом прием 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 приеме. В связи с этим лучшей тактикой поддерживающей терапии глюкокортикоидами считают снижение ежедневной дозы до наименьшего возможного уровня, а затем переход на альтернирующий режим с использованием двойной суточной дозы.

Если для подавления активности ГН или поддержания нормальной функции почек требуются неприемлемо высокие дозы глюкокортикоидов и быстро появляются побочные эффекты терапии, целесообразно назначение лекарственных средств 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, глюкокортикоидный психоз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе);
- ▶ 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 длительное время.

Резкая отмена глюкокортикоидов после их длительного приема ведет к опасному для жизни адреналовому кризу. Признаки:

- ▶ недомогание;
- ▶ лихорадка;
- ▶ мышечные боли;
- ▶ головная боль;
- ▶ потливость;
- ▶ гипотония с теплыми конечностями (из-за дилатации периферических сосудов).

Цитостатические препараты

Алкилирующие агенты циклофосфамид и хлорамбуцил при приеме внутрь всасываются в кишечнике, а затем в печени превращаются в активные метаболиты. Главный механизм действия этих метаболитов —

перекрестное связывание нуклеиновых кислот, что нарушает процесс необходимой для синтеза белка транскрипции информации и соответственно клеточного деления.

Циклофосфамид

Время полувыведения циклофосфамида — 6 ч, и оно увеличивается при одновременном приеме аллопуринола. В очень высоких дозах циклофосфамид подавляет деление всех клеток организма, причем клинически наиболее важны последствия супрессии костного мозга. При приеме 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.

Побочные эффекты лечения циклофосфамидом:

- ▶ краткосрочные, исчезающие после прекращения лечения:
 - тошнота, рвота;
 - диарея;
 - алоpecia;
 - инфекции, развивающиеся в период лейкопении;
- ▶ долговременные:
 - недостаточность гонад с вероятностью последующего бесплодия (о чем необходимо предупреждать больных);
 - геморрагический цистит;
 - тератогенный эффект;
 - опухоли;
 - хронические инфекции.

Вероятность развития тяжелых побочных явлений при кумулятивной дозе:

- ▶ до 200 мг/кг — мала;
- ▶ свыше 700 мг/кг — значительно повышается.

В связи с этим при решении вопроса о длительном лечении циклофосфамидом пациентов (особенно мужчин молодого возраста) необходимо информировать о возможных осложнениях. При очень высоких дозах возможно развитие синдрома неадекватной секреции АДГ.

Прием внутрь. Циклофосфамид принимают внутрь обычно в дозе 2–2,5 мг/кг в сутки. В случае тяжелого поражения почек (по типу БПГН) при системных васкулитах можно начинать с дозы 3,5–4,0 мг/кг в сутки.

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, в случае если оно станет ниже допустимого уровня, уменьшить дозу препарата или отменить его.

С момента стабилизации уровня лейкоцитов их содержание следует контролировать не реже чем 1 раз в 2 нед. Со временем дозу циклофосфида, необходимую для поддержания лейкоцитов на должном уровне, приходится снижать. Если одновременно с циклофосфамидом назначают преднизолон (который защищает костный мозг от супрессии), при снижении его дозы необходимо снизить и дозу циклофосфида.

Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом. Группа исследователей-нефрологов, возглавляемая J. Balow и A. Steinberg (национальные институты здоровья, США), в начале 1980-х гг. предложила для лечения больных волчаночным ГН пульс-терапию циклофосфамидом, которая, как считается в настоящее время, высокоэффективна и в то же время имеет меньше побочных эффектов, чем обычный прием циклофосфида внутрь. Применяли дозы 0,5–2,0 г на 1 м² поверхности тела, вызывавшие падение уровня лейкоцитов максимально до 2000–3000 кл./мкл, что происходит между 8-м и 12-м днями, затем лейкоциты возвращаются к норме приблизительно на 3-й неделе. Пульс-терапию 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 циклофосфида со стенкой мочевого пузыря сокращается приблизительно до 36 ч каждые 3 мес и общая доза препарата за эти 3 мес также уменьшается. Инфекции, как тяжелые, так и менее тяжелые (например, *herpes zoster*), продолжали наблюдаться, особенно в период максимального падения числа лейкоцитов. Серьезной проблемой оставалась аменорея, хотя ее частота несколько снизилась (45 вместо 71%, что наблюдается при длительном приеме циклофосфида внутрь).

Были предложены новые режимы использования циклофосфида, в частности увеличение частоты пульс-терапии до 1 раза в месяц в начальной фазе терапии при лечении волчаночного, а также хроническо-

го идиопатического ГН. Об эффективности лечения можно судить не раньше чем через 6 мес. При наличии признаков улучшения лечение продолжают еще в течение 3 мес; в дальнейшем 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 циклофосфамидом должны соблюдаться следующие условия:

- ▶ для предотвращения тяжелой супрессии костного мозга доза лекарственного средства 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 клубочковой фильтрации — 15 мг/кг массы тела большого (или приблизительно $0,6-0,75 \text{ г/м}^2$ поверхности тела);
 - при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин — 10 мг/кг (или около $0,5 \text{ г/м}^2$);
- ▶ необходим строгий контроль уровня лейкоцитов на 10-й и 14-й дни после пульс-терапии:
 - при падении уровня лейкоцитов ниже 200 кл./мкл — снизить следующую дозу на 25%;
 - при уровне лейкоцитов >4000 кл./мкл — повысить следующую дозу циклофосфамида на 25% (до 1 г/м^2);
- ▶ для предупреждения тошноты и рвоты рекомендуют антагонисты серотониновых рецепторов, которые можно сочетать с однократным приемом 10 мг дексаметазона внутрь:
 - метоклопрамид (Церукал*) по 10 мг 3 раза в сутки;
 - ондансетрон (Латран*) 4–8 мг внутрь 3–4 раза каждые 4 ч, в качестве альтернативы — трописетрон (Навобан*);
- ▶ для предупреждения токсического действия метаболитов циклофосфамида на слизистую оболочку мочевого пузыря:
 - стимуляция частого мочеиспускания (повышенное потребление жидкости внутрь);
 - месна, связывающая в мочевом пузыре токсичные метаболиты (4 раза через каждые 3 ч, общая доза соответствует 80% дозы циклофосфамида).

Лечение сверхвысокими дозами циклофосфамида удовлетворительно переносят большинство (89%) больных хроническим ГН. К концу лечения положительный эффект фиксируют почти у 50% больных, ранее резистентных к пероральным методам иммунодепрессивной терапии.

Прогностические признаки, позволяющие заранее предположить чувствительность больного к терапии сверхвысокими дозами циклофосфамида и тем самым избежать необоснованного назначения иммунодепрессантов:

- ▶ хороший отдаленный 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 мезангиокапиллярном ГН;
 - более низкую — при ФСГС и склерозирующем варианте ГН;
- ▶ 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 циклофосфамиду) необходимо длительное лечение (не менее 6,0 г циклофосфамида в течение 6 мес и более); недостаточное лечение резко ухудшает прогноз, особенно при повышенном уровне креатинина;
- ▶ полная или частичная ремиссия к концу курса лечения — показатель хорошего отдаленного прогноза;
- ▶ отсутствие непосредственного ответа на лечение делает маловероятным хороший прогноз.

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил назначают в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки. Период полувыведения составляет 1 ч; препарат полностью метаболизируется. Хлорамбуцил действует медленнее, чем циклофосфамид, и связанная с ним супрессия костного мозга развивается не так быстро и чаще обратима.

Побочные эффекты

- ▶ Наиболее распространенные:
 - расстройства ЖКТ;
 - недостаточность гонад;
- ▶ реже встречающиеся:
 - легочный фиброз;
 - судорожные припадки;
 - дерматит;
 - токсическое поражение печени;
 - опухоли (развиваются реже, чем при лечении циклофосфамидом).

У молодых мужчин предпочтителен циклофосфамид (менее гонатооксичен, чем хлорамбуцил) в дозе ниже 2 мг/кг в сутки; у женщин и пожилых мужчин — хлорамбуцил (яичники менее чувствительны к токсическому действию алкилирующих препаратов) в дозе 0,15 мг/кг в сутки.

Антиметаболиты

Азатиоприн

Азатиоприн — аналог пуринового основания гипоксантина — производное 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/кг в сутки, причем дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже 5000 кл./мкл.

Побочные действия:

- ▶ супрессия костного мозга, в частности нейтропения с развитием инфекций — главный побочный эффект;
- ▶ анемия;
- ▶ тромбоцитопения;
- ▶ гепатит;
- ▶ дерматит;
- ▶ стоматит;
- ▶ алопеция;
- ▶ желудочно-кишечные расстройства;
- ▶ 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 тяжелых осложнений. Больным с признаками почечной недостаточности азатиоприн не рекомендуется назначать вместе с аллопуринолом, который блокирует его инактивацию.

Селективные иммунодепрессанты

Ингибиторы кальцинейрина

Циклоспорин А

Циклоспорин А — циклический полипептид грибкового происхождения. Из организма элиминируется печенью через желчные пути. Действие циклоспорина на иммунную систему открыто в лаборатории фармацевтической фирмы «Сандоз» в Базеле (Швейцария) 31 января 1972 г.

Согласно классическим представлениям, циклоспорин А является ингибитором кальцинейрина и обратимо ингибирует пролиферацию лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток. Главная мишень действия циклоспорина — CD4+Т клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез интерлейкина-2, необходимого для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена интерлейкина-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название «нуклеарный фактор активированных Т-клеток (NFAT)». NFAT в покоящемся Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена интерлейкина-2) только в случае своей дефосфорилизации (потери трех остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного фермента — кальцинейрина. Кальцинейрин с биохимической точки зрения представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59 KDa) и регуляторной субъединицы (19 KDa), активируемой ионами Ca^{++} (запускающими процесс активации NFAT).

Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофилином. Внутриклеточный белок циклофилин (18 KDa) отвечает за процесс β -складывания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофилины участвуют в процессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С). Нативный циклофилин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальцинейрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофилином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно, его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена интерлейкина-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона γ и фактора некроза опухолей α .

Но эффекты циклоспорина А не ограничиваются иммуносупрессией. Циклоспорин А действует непосредственно на уровне подоцита, оказывая прямой антипротеинурический эффект за счет стабилизации его актинового цитоскелета посредством блокады дефосфорилирования синаптоподина.

Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α -актинового цитоскелета. Синаптоподин

У молодых мужчин предпочтителен циклофосфамид (менее гонатоксичен, чем хлорамбуцил) в дозе ниже 2 мг/кг в сутки; у женщин и пожилых мужчин — хлорамбуцил (яичники менее чувствительны к токсическому действию алкилирующих препаратов) в дозе 0,15 мг/кг в сутки.

Антиметаболиты

Азатиоприн

Азатиоприн — аналог пуринового основания гипоксантина — производное 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/кг в сутки, причем дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже 5000 кл./мкл.

Побочные действия:

- ▶ супрессия костного мозга, в частности нейтропения с развитием инфекций — главный побочный эффект;
- ▶ анемия;
- ▶ тромбоцитопения;
- ▶ гепатит;
- ▶ дерматит;
- ▶ стоматит;
- ▶ алопеция;
- ▶ желудочно-кишечные расстройства;
- ▶ 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 тяжелых осложнений. Больным с признаками почечной недостаточности азатиоприн не рекомендуется назначать вместе с аллопуринолом, который блокирует его инактивацию.

Селективные иммунодепрессанты

Ингибиторы кальцинейрина

Циклоспорин А

Циклоспорин А — циклический полипептид грибкового происхождения. Из организма элиминируется печенью через желчные пути. Действие циклоспорина на иммунную систему открыто в лаборатории фармацевтической фирмы «Сандоз» в Базеле (Швейцария) 31 января 1972 г.

Согласно классическим представлениям, циклоспорин А является ингибитором кальцинейрина и обратимо ингибирует пролиферацию лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток. Главная мишень действия циклоспорина — CD4+Т клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез интерлейкина-2, необходимого для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена интерлейкина-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название «нуклеарный фактор активированных Т-клеток (NFAT)». NFAT в покоящемся Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена интерлейкина-2) только в случае своей дефосфорилизации (потери трех остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного фермента — кальцинейрина. Кальцинейрин с биохимической точки зрения представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59 KDa) и регуляторной субъединицы (19 KDa), активируемой ионами Ca⁺⁺ (запускающими процесс активации NFAT).

Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофилином. Внутриклеточный белок циклофилин (18 KDa) отвечает за процесс β-складывания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофилины участвуют в процессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С). Нативный циклофилин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальцинейрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофилином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно, его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена интерлейкина-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона γ и фактора некроза опухолей α.

Но эффекты циклоспорина А не ограничиваются иммуносупрессией. Циклоспорин А действует непосредственно на уровне подоцита, оказывая прямой антипротеинурический эффект за счет стабилизации его актинового цитоскелета посредством блокады дефосфорилирования синаптоподина.

Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α-актинового цитоскелета. Синаптоподин

препятствует деградации внутриклеточного фермента RhoA-GTPasa, который, в свою очередь, принимает участие в образовании пучковых волокон из более тонких α -актиновых нитей. Пучковые волокна, называемые также стресс-волоконками, не просто стабилизируют цитоскелет, а делают его динамичным, что обеспечивает ножковым отросткам подоцитов подвижность. Одновременно синаптоподин препятствует образованию клеткой мелких цитоплазматических выростов — филоподий, называемых так из-за того, что они имеют сродство друг к другу (наподобие капель ртути), в результате чего облегчается процесс слияния ножковых отростков подоцитов. Выполнять вышеописанные функции синаптоподин может только при двух условиях:

- ▶ во-первых, находясь в фосфорилированной форме;
- ▶ во-вторых, будучи связанным с другим белком, носящим условное название 14-3-3.

Фосфорилирование синаптоподина обуславливает прочность его связи с протеином 14-3-3, а следовательно, обеспечивает выполнение синаптоподином своих функций по стабилизации цитоскелета.

В цитоплазме подоцита находится фермент кальцинейрин (серинтреонин-фосфатаза), подобный такому же энзиму в Т-лимфоцитах. Кальцинейрин дефосфорилирует синаптоподин, который из-за этого теряет свою связь с протеином 14-3-3 и моментально подвергается протеолизу под действием катепсина-L. Полагают, что активность подоцитарного кальцинейрина резко возрастает при воздействии на эпителиальную клетку патогенных факторов. Понятно, что циклоспорин, блокируя кальцинейрин по уже известному механизму, обеспечивает стабилизацию синаптоподина и тем самым его связь с протеином 14-3-3.

Таким образом, циклоспорин А, помимо воздействия на иммунное (Т- и В-лимфоциты) звено патогенеза первичных и вторичных гломерулопатий, обладает уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцитов, что определяет его выраженный антипротеинурический эффект при НС.

Циклоспорин А успешно применяется при лечении подоцитопатий, и в частности БМИ. Циклоспорин А (в виде микроэмульсии) назначают в начальной дозе 2–2,5 мг/кг в сутки в 2 приема, с повышением дозы каждые 2 нед до достижения ремиссии, максимальной дозы (не более 5 мг/кг в сутки) или токсического эффекта.

Циклоспорин А имеет большую межиндивидуальную биодоступность при приеме внутрь. В то же время он является лекарством с низким терапевтическим индексом, что означает узкий диапазон между

терапевтической и токсической концентрациями. Это требует индивидуализации и постоянного контроля дозы на основе определения концентрации препарата в крови для обеспечения терапевтического эффекта и предотвращения токсических реакций. Наилучший метод определения содержания препарата в крови — 12-часовая серийная оценка концентрации препарата в крови с построением кривой «концентрация—время» и оценкой площади под кривой (AUC₀₋₁₂).

Побочные эффекты при применении циклоспорина А дозозависимы, и при применяемых в нефрологической практике дозах они, как правило, выражены умеренно и обратимы.

- ▶ Наиболее частые:
 - артериальная гипертензия;
 - нефротоксичность;
 - гирсутизм;
 - гиперплазия десен;
 - тремор;
 - гиперлипидемия;
 - гипергликемия;
 - гиперурикемия;
- ▶ частые, но обычно мягкие и транзиторные:
 - желудочно-кишечные расстройства:
 - анорексия;
 - тошнота, рвота;
 - диарея;
 - абдоминальный дискомфорт;
 - гиперкалиемия;
 - инфекции.

При лечении циклоспорином А ремиссия достигается, как правило, в течение 12 нед лечения. В связи с высоким риском рецидива при резкой отмене циклоспорина А общими правилами считают длительное лечение и постепенное снижение дозы. При этом возможно два подхода.

- ▶ Первый подход: после 3 мес стабильной ремиссии дозу постепенно очень медленно снижают до минимальной, поддерживающей ремиссию (обычно меньше 1–2 мг/кг в сутки) с общей длительностью лечения 12–24 мес.
- ▶ Второй подход, при котором, несмотря на достижение ремиссии, первоначальная доза циклоспорина А назначается в течение 12 мес, затем ее постепенно (0,5 мг/кг в сутки с 4–8-недельными

интервалами) уменьшают до минимальной поддерживающей (не более 2 мг/кг в сутки) и сохраняют до общей продолжительности курса терапии до 24 мес. Такая длительность лечения, с постепенной отменой циклоспорина А, увеличивает вероятность устойчивой ремиссии.

Циклоспорин А в качестве базовой терапии обострения назначают в указанных выше дозах в сочетании с преднизолоном в дозе 0,6 мг/кг в сутки в течение месяца, желательнее в альтернирующем режиме. Далее дозу преднизолона постепенно снижают до 0,15 мг/кг в сутки (не более 15 мг/сут) и сохраняют ее до 12 мес. По истечении первых 12 мес дозу преднизолона снижают далее, до поддерживающей — 0,10 мг/кг с общей длительностью лечения до 24 мес. Для поддержания ремиссии возможно применение одного циклоспорина А. Однако представляется патогенетически целесообразным сочетанное назначение циклоспорина А с низкими дозами преднизолона до окончания приема циклоспорина А с общей длительностью лечения до 24 мес. При рецидиве протеинурии нефротического уровня доза циклоспорина А может быть временно увеличена на 1–2 мес и затем вновь постепенно снижена.

Для предотвращения развития нефротоксичности при применении циклоспорина А необходимо контролировать уровень креатинина крови:

- ▶ в течение первых 2 мес — каждые 2 нед;
- ▶ в течение 6 мес — 1 раз в месяц;
- ▶ далее — по крайней мере 1 раз в 2 мес.

При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в пределах нормального диапазона) требуется снижение дозы циклоспорина А — обычно на 1 мг/кг в сутки. Если доза снижена на 1 мг/кг в сутки и через 1–2 нед уровень креатинина остается >30% начального, циклоспорин А временно отменяют. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить прием циклоспорина А в более низких дозах. Несмотря на потенциальную нефротоксичность циклоспорина А, наблюдения за пациентами, получавшими циклоспорин А до 4–7 лет, показывают, что длительный прием препарата в низких дозах может быть безопасным. Тем не менее при длительности лечения до 2 лет и более для выявления морфологических признаков циклоспориновой токсичности может обсуждаться проведение повторной биопсии почек.

Отмена циклоспорина А, как и преднизолона, должна проводиться постепенно из-за риска рецидива при внезапном прекращении при-

ема этих препаратов. При неэффективности циклоспорина А в течение 6 мес при БМИ лечение должно быть прекращено, а диагноз пересмотрен, возможно, с повторной нефробиопсией.

Широкое применение циклоспорина А может быть ограничено из-за его высокой стоимости. Для уменьшения дозы, а значит и стоимости препарата (до 37–80%), возможно его совместное применение с ингибиторами СУР3А4 — фермента, метаболизирующего циклоспорин А, в частности с противогрибковым препаратом кетоконазолом. Данная тактика нашла применение в трансплантационной нефрологии, однако при лечении гломерулопатий используется редко.

Такролимус

Другой ингибитор кальцинейрина — такролимус — FK-506 относится к макролидам. Комплекс такролимуса, внутриклеточного связывающего белка FKBP-12, кальция, кальмодулина и кальцинейрина ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина и подавляет транскрипции интерферона γ и интерлейкинов-2, -3, -4, -5, а также гранулоцит-макрофаг колоний стимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора некроза опухолей α . Все это приводит к подавлению ранних этапов активации Т-лимфоцитов.

По сравнению с циклоспорином А такролимус вызывает более мощное подавление цитокинов, а его профиль побочных эффектов несколько отличается от циклоспорина А. И все же к наиболее частым побочным эффектам, являющимся дозозависимыми, относятся:

- ▶ нефротоксичность;
- ▶ артериальная гипертензия;
- ▶ гиперкалиемия;
- ▶ гиперурикемия;
- ▶ гипергликемия;
- ▶ тремор;
- ▶ желудочно-кишечные расстройства;
- ▶ алопеция.

Такролимус по сравнению с циклоспорином А не вызывает гипертрихоза и гиперплазии десен, характеризуется меньшей нефротоксичностью, но чаще вызывает гипергликемию.

При приеме такролимуса необходимы постоянный контроль функции почек и мониторингирование других побочных эффектов, желательно определение уровня препарата в крови, что значительно увеличивает стоимость лечения. Целевая концентрация такролимуса в точке C0 — 5–10 нг/мл. Такролимус назначают в дозе 0,1–0,2 мкг/кг в сутки, с

постепенным снижением дозы до поддерживающей при получении клинического эффекта.

Препараты микофеноловой кислоты

Препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил, кишечнорастворимый микофенолат натрия) также используются при БМИ. Микофеноловая кислота — ингибитор ключевого фермента синтеза *de novo* гуанозиновых нуклеотидов — инозин 5-монофосфат дегидрогеназы, преимущественно изоформы II типа, вследствие чего происходит селективное ингибирование активированных Т- и В-лимфоцитов, не имеющих других путей синтеза нуклеотидов. Микофеноловая кислота не оказывает существенного влияния на другие ткани с высокой пролиферативной активностью (нейтрофилы, кожа, кишечник, костный мозг), которые имеют запасной путь ресинтеза нуклеотидов. Это объясняет меньшую токсичность препаратов микофеноловой кислоты по сравнению с циклофосфамидом. К побочным эффектам препаратов микофеноловой кислоты относят:

- ▶ желудочно-кишечные расстройства;
- ▶ инфекции;
- ▶ лейкопению;
- ▶ лимфопению;
- ▶ гепатотоксичность;
- ▶ повышение риска развития злокачественных новообразований (при длительном применении).

Препараты микофеноловой кислоты вызывают ремиссию БМИ при стероидной чувствительности, частых обострениях и стероидной зависимости у детей и взрослых, а также при неэффективности циклофосфамида.

Существует мнение, что микофеноловая кислота оказывает лучший эффект при пролиферативных формах гломерулонефритов. Начальная доза для взрослых может быть 2 г/сут для микофенолата мофетила (1440 мг для микофенолата натрия), которая назначается до развития полной ремиссии с последующим снижением дозы до 1,5 г/сут (1080 мг для микофенолата натрия) на 2 мес, а затем и до 1 г/сут (720 мг для микофенолата натрия). В такой дозе, при хорошей переносимости, возможно продолжение лечения до 2 лет. Однако при отмене препарата после лечения в течение 1–2 лет описаны рецидивы в 68% случаев.

Ритуксимаб

Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным

антигеном CD20, расположенным на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах и вызывает лизис этих клеток по комплемент-зависимому и комплемент-независимому механизмам. При широком использовании в клинической практике ритуксимаб характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью у большинства пациентов. Тем не менее могут встречаться:

- ▶ инфузионные реакции (лихорадка, озноб, сыпь, бронхоспазм, гипотензия);
- ▶ тяжелые инфекции вследствие лейкопении и гипогаммаглобулинемии.

Области применения ритуксимаба при иммунной патологии почек в настоящее время быстро расширяются, в частности с 2013 г. в показания к его применению включены АНЦА-ассоциированные васкулиты. Есть сообщения об успешных однократных и повторных назначениях этого препарата при БМИ при стероидной зависимости и стероидной резистентности. Единых схем назначения ритуксимаба нет. Вводимые дозы варьируют между 375 мг/м² раз в неделю в течение 4–6 нед и однократным введением той же дозы. Длительность ремиссии, как правило, соответствовала длительности супрессии В-клеток. Возможно развитие рецидивов. Ритуксимаб используют в качестве стероидсберегающего препарата при стероидной резистентности и стероидной зависимости.

Для принятия обоснованного решения о назначении ритуксимаба необходима информация, полученная в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

Режим и диета

При остром постстрептококковом гломерулонефрите в первые 3–4 нед болезни при выраженных отеках, макрогематурии, высокой артериальной гипертензии и сердечной недостаточности необходимо строго соблюдать постельный режим. В острый период болезни, особенно при выраженных признаках нефрита (бурном начале с отеками, олигурией и артериальной гипертензией), следует резко ограничить потребление поваренной соли (до 1–2 г/сут) и воды. В первые 24 ч рекомендуют полностью прекратить прием жидкости, что само по себе может привести к уменьшению отеков. В дальнейшем прием жидкости не должен превышать ее выделения. Ограничение натрия и воды снижает объем внеклеточной жидкости, что способствует лечению артериальной гипертензии. При значительном снижении клубочковой фильтрации и олигурии желательно ограничить прием белка (до 0,5 г/кг в сутки).

Лечение артериальной гипертензии

Диета с ограничением натрия и воды (табл. 6.16), постельный режим и применение диуретиков (фуросемид) обычно контролируют умеренную АГ (диастолическое АД ниже 100 мм рт.ст.). Диуретики как компонент антигипертензивной терапии уменьшают потребность в других гипотензивных препаратах.

Таблица 6.16. Принципы построения диеты при гломерулонефрите

Клинические проявления	Количество		
	жидкости	поваренной соли	белка
Изолированный моче-вой синдром	Не ограничивают	Без подсаливания	1 г/кг массы тела
Гипертензия	То же	В зависимости от уровня АД уменьшают до 2–8 г/сут	То же
Отеки, нефротический синдром	Объем диуреза за предыдущие сутки + 300 мл	Ограничивается до 2–6 г/сут	До 1,5 г/кг массы тела
Хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия)	То же	2–6 г/сут с выдачей на руки индивидуально подобранного количества	Уменьшается до 25–40 г/сут

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 высоких дозах, гидралазин внутривенно, нитропруссид натрия требуются в качестве срочных мероприятий при гипертензивной энцефалопатии (некупируемые головная боль, тошнота, рвота) вследствие отека мозга.

Назначают диазепам (в отличие от других противосудорожных препаратов метаболизируется в печени и выводится почками) парентерально, при необходимости проводят интубацию (при развитии судорожного синдрома).

Фитотерапия

Фитотерапия при хроническом гломерулонефрите оказывает противовоспалительное, антикоагулянтное, гипотензивное, десенсибилизирующее, дезинтоксикационное, мочегонное действие без

существенной потери калия с мочой, а также нормализует проницаемость капилляров почечных клубочков.

Растения (настой листьев березы, настой почек березы, отвар листьев брусники, настой цветков бузины черной, настой цветков василька синего, отвар корня лопуха, настой листьев почечного чая и др.) обладают прежде всего мочегонным эффектом, в связи с чем рекомендуются преимущественно при наличии умеренно выраженного отеочно-го синдрома.

Санитарно-курортное и физиотерапевтическое лечение

Основные лечебные факторы для больных хроническим гломеруло-нефритом на курортах и в санаториях:

- ▶ воздействие теплого и сухого климата;
- ▶ инсоляции.

Наиболее благоприятными курортами считают Ашхабад и его окрестности, оазис Байрам-Али, Моллакара, Западный Казахстан, Си-менз, Южный берег Крыма.

Под воздействием горячего сухого воздуха, инсоляции:

- ▶ расширяются сосуды кожи;
- ▶ усиливается потоотделение;
- ▶ улучшается функция почек.

Эффективность климатического лечения усиливается применяемы-ми одновременно виноградолением, фруктовой диетой. На курорте Янгантау используются также газотермальные ванны, оказывающие благоприятное влияние на течение гломерулонефрита. Лечение боль-ных хроническим гломерулонефритом должно проводиться на указан-ных курортах в теплое время года в течение 2—4 мес.

Показания для направления на санаторно-курортное лечение:

- ▶ латентная форма ХГН;
- ▶ гематурическая форма ХГН (без макрогематурии);
- ▶ гипертоническая форма ХГН, в том числе с начальными яв-лениями ХПН (но при этом артериальное давление не выше 180/105 мм рт.ст.);
- ▶ нефротическая форма ХПН (нерезко выраженная), в том числе с начальными явлениями ХПН.

В комплексной терапии ХГН применяется также физиотерапия. Ре-комендуются индуктотермия и ультразвук на область почек.

- ▶ **Индуктотермия** проводится с помощью индукторов — дисков диа-метром 20 и 30 см, которые располагают в поясничных областях на

1 см от поверхности тела. Назначают слабые тепловые дозы, при которых больной испытывает легкое тепло (положения мощности 1, 2 и 3). Процедуры проводят ежедневно, по 10–15 мин, курс лечения — 10–15 процедур.

- ▶ **Ультразвук** применяют на поясничную область. Его назначают с интенсивностью 0,2–0,4 Вт/см² в импульсном режиме (4 мс). На каждую сторону воздействуют в течение 3–5 мин ежедневно или через день, курс лечения — 10–15 процедур.
- ▶ **Термотерапия** — эффективный метод лечения ХГН, которую можно организовать в условиях местных санаториев. Это метод лечения сухим теплом. Отделение для термотерапии должно располагаться в бревенчатом здании, которое хорошо сохраняет тепло.

Эти процедуры обладают противовоспалительным эффектом, усиливают диурез.

Показания для термотерапии:

- ▶ остаточные явления острого гломерулонефрита не ранее 6 мес от начала заболевания;
- ▶ латентная форма ХГН (изолированный мочевого синдром) с протеинурией не более 1 г/сут, эритроцитурией — не более 15–20 в поле зрения при нормальной функции почек;
- ▶ гипертоническая форма ХГН (АД не выше 170/100 мм рт.ст.) при нормальной функции почек;
- ▶ нефротическая форма ХГН (умеренные отеки, протеинурия не более 4 г/сут, умеренная гипо- и диспротеинурия и гиперлипидемия) при нормальной функции почек;
- ▶ смешанная форма ХГН с умеренными отеками, протеинурией в пределах 3–4 г/сут без нарушения функции почек и АД не более 170/100 мм рт.ст.

Под влиянием термотерапии улучшаются клубочковая фильтрация, азотвыделительная функция почек, снижается АД, значительно уменьшаются отеки.

Противопоказания для всех видов физиотерапии и санаторно-курортного лечения:

- ▶ выраженное обострение гломерулонефрита;
- ▶ значительное нарушение функциональной способности почек;
- ▶ высокая артериальная гипертензия (выше 180/110 мм рт.ст.);
- ▶ выраженные отеки;
- ▶ гипопроteinемия при нефротической форме;
- ▶ макрогематурия.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение больных гломерулонефритами проводит нефролог. Явка к нефрологу для коррекции схемы терапии необходима:

- ▶ в фазе обострения после выписки из стационара не реже 1 раза в месяц;
- ▶ при достижении ремиссии:
 - не реже 1 раза в 3 мес в течение первого года ремиссии;
 - не реже 1 раза в 6 мес в течение последующих 5 лет.

При развитии очередного обострения явка к нефрологу обязательна. Терапевт назначает лечение на амбулаторном и стационарном этапах в случае предварительного лечения или консультации нефролога. Предварительный диагноз гломерулонефрита должен быть установлен терапевтом в течение не более 2 нед, и больной должен быть направлен к нефрологу. Недопустимо первичное лечение больного с гломерулонефритом у терапевта без направления к нефрологу.

Контрольные вопросы

1. Перечислите группы препаратов, используемые в качестве иммуносупрессивной терапии.
2. Обоснуйте необходимость использования глюкокортикоидов в качестве иммуносупрессивной терапии.
3. Какие существуют схемы лечения глюкокортикоидами?
4. Обоснуйте необходимость использования в качестве иммуносупрессивной терапии циклоспорина.
5. Обоснуйте необходимость использования в качестве иммуносупрессивной терапии цитостатиков.
6. В чем заключается механизм действия ритуксимаба?
7. В чем заключается сущность климатического лечения?
8. Перечислите показания к санаторно-курортному лечению.
9. Назовите методы физиотерапевтического лечения и показания к ним.

Тема 7

РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Определение

Реноваскулярная артериальная гипертензия (РВГ) — патологическое состояние, которое развивается в результате стенозирующего заболевания почечных артерий, приводящего к повреждению почечных механизмов регуляции гемодинамики. Характеризуется длительным и стойким повышением АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.

Ишемическая болезнь почек (ишемическая нефропатия) представляет собой опосредованное ишемией хроническое повреждение паренхимы почек вследствие двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза почечной артерии единственной почки, проявляющееся в стойком снижении СКФ < 60 мл в минуту/ $1,73$ м². Снижение СКФ регистрируется примерно в половине случаев стенозирующих поражений почечных артерий.

Классификация по МКБ-10

Класс IX: Болезни системы кровообращения.

- ▶ I10–I15 — Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением.
- ▶ I15 — Вторичная гипертензия.
- ▶ I15.0 — Реноваскулярная гипертензия.

Эпидемиология

Атеросклеротическое поражение почечных артерий занимает второе место по распространенности после поражения коронарных артерий и встречается у 1–5% больных с АГ. В целом у лиц старше 65 лет стеноз почечной артерии наблюдается в 6,8% случаев (у мужчин — в 9,1%, у женщин — в 5,5%). При этом содружественное поражение почечных артерий наблюдается:

- ▶ при коронарном атеросклерозе у больных с ИБС — в 35–55% случаев;
- ▶ при атеросклерозе периферических артерий нижних конечностей — в 22–59% случаев.

По данным повторных ангиографий у пациентов без стеноза почечных артерий при документированном стенозе коронарных артерий спустя 2 года в 11% случаев развивается стеноз почечных артерий. В 19–29% случаев атеросклеротические стенозы почечных артерий бывают двусторонними. Наличие стеноза почечной артерии у больных с ИБС — независимый фактор риска смерти, даже в случае проведения коронарной реваскуляризации. Смертность выше у пациентов в случае двустороннего стеноза почечных артерий (по сравнению с односторонним), а также при более выраженной степени стеноза (по сравнению с менее выраженной).

Этиология

Причины стеноза почечной артерии:

- ▶ частые:
 - атеросклероз;
 - фибромускулярная дисплазия (врожденное расстройство);
- ▶ более редкие:
 - системные васкулиты;
 - субтотальные тромботические окклюзии;
 - опухолевые заболевания.

Атеросклероз почечных артерий может быть изолированным или сочетаться с поражением других бассейнов.

Фибромускулярная дисплазия развивается чаще всего вследствие медиальной фиброплазии, представленной ленточными повреждениями в срединной части почечной артерии. Скрининговые ангиографии у потенциальных доноров почки показали, что такие повреждения могут протекать бессимптомно без повышения АД в 3–6% случаев. Однако, когда они достигают гемодинамической значимости, в большинстве случаев развивается АГ. Более того, около 15% всех случаев рефрактерной АГ обусловлены фибромускулярной дисплазией.

Причины РВГ в детском возрасте:

- ▶ фибромускулярная дисплазия;
- ▶ нейрофиброматоз 1-го типа;
- ▶ туберозный склероз;
- ▶ синдром Вильямса;

- ▶ синдром Марфана;
- ▶ катетеризация пупочной артерии;
- ▶ синдром врожденной краснухи и др.

Патогенез

Патогенез АГ при стенозе почечной артерии обусловлен развитием ишемии почки и ишемии юктагломерулярного аппарата, генерирующего ренин. Гиперренинемия, а также задержка натрия и воды вследствие ишемической тубулопатии и повреждение простагландин-синтезирующих клеток тубулоинтерстициальной ткани, участвующих в регуляции АД, приводит к его повышению.

Классификация

Используется такая же классификация РВГ, как и первичной АГ (гипертонической болезни). Выделяют степени АГ и группы риска. Особенность — поиск стенозирующего процесса и его характеристика: односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий, гемодинамически значимый и незначимый. Стеноз может локализоваться в проксимальном (осевом) отделе артерии, центральном, дистальном и охватывать всю артерию, а также распространяться на ее ветви.

Гемодинамически значимым считают стеноз почечной артерии, составляющий $\geq 70\%$ ее диаметра при визуальной оценке ангиограммы или УЗИ, или стеноз 50–70% с систолическим градиентом давления ≥ 20 мм рт.ст. либо средним градиентом ≥ 10 мм рт.ст. Не существует ранжирования стеноза по степеням тяжести клинических проявлений.

Обычно развивается осевой или проксимальный стеноз почечной артерии.

Клиническая картина

При РВГ развивается клиническая картина, характерная для первичной АГ. Однако чаще при РВГ, в отличие от первичной АГ, наблюдаются тяжелые, рефрактерные к терапии формы болезни. Также при РВГ могут регистрироваться снижение СКФ, изменения мочевого осадка в виде небольшой протеинурии. При инфаркте почки на стороне стенозированной артерии нередко возникают болевой синдром, макро- и микрогематурия при отсутствии явлений обструкции при выполнении УЗИ или КТ (МРТ), острое почечное повреждение. В последующем на стороне инфаркта может развиваться нефросклероз.

Клинические проявления ишемической нефропатии заключаются в регистрации снижения СКФ и иногда появлении невысокой протеинурии. В дальнейшем может регистрироваться одно- или двустороннее уменьшение размеров почек, обусловленное нефросклерозом.

Диагностика

Ниже приведены клинические ситуации, позволяющие с той или иной степенью вероятности заподозрить наличие у больного стеноза почечной артерии («визитная карточка» больного со стенозом почечной артерии).

- ▶ Дебют АГ в возрасте до 30 лет или тяжелой АГ после 55 лет.
- ▶ Акселеративная АГ (внезапное и стойкое ухудшение течения ранее контролируемой АГ).
- ▶ Рефрактерная или злокачественная АГ.
- ▶ Острое снижение почечной функции [повышение креатинина плазмы более чем на 26 мкмоль/л в сутки (0,3 мг/дл в сутки) или в 1,5 раза от исходного и более] в ответ на применение блокаторов РААС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II).
- ▶ Необъяснимое уменьшение размера почки или разница между длинами почек более 15 мм.
- ▶ Мультисосудистый атеросклероз коронарных артерий или периферических артерий.
- ▶ Внезапный необъяснимый отек легких.
- ▶ Необъяснимая застойная хроническая сердечная недостаточность или рефрактерная стенокардия.

Наличие перечисленных признаков повышает настороженность в отношении РВГ. К сожалению, широкое распространение АГ не позволяет скринировать всех больных с АГ на предмет выявления стеноза почечных артерий.

Проведение диагностических исследований, направленных на выявление клинически значимого стеноза, показано при:

- ▶ дебюте АГ в возрасте до 30 лет при отсутствии иных причин ее развития;
- ▶ тяжелой АГ (3-я степень);
- ▶ наличии одного из шести условий:
 - внезапное и стойкое ухудшение течения ранее контролируемой АГ;

- рефрактерная АГ;
- злокачественная АГ;
- острое снижение почечной функции [повышение уровня креатинина плазмы крови более чем на 26 мкмоль/л (0,3 мг/дл) или в 1,5 раза от исходного и более] в ответ на применение блокаторов РААС;
- необъяснимое уменьшение размера почки;
- разница между длинами почек более 15 мм.

Под рефрактерной АГ следует понимать такую форму, при лечении которой отмечается отсутствие достижения целевых значений АД при применении трех и более антигипертензивных препаратов в субмаксимальных терапевтических дозах (один из препаратов — диуретик).

Под злокачественной АГ понимают гипертензию, протекающую с развитием острого повреждения органов-мишеней (острое почечное повреждение, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, отек соска зрительного нерва и кровоизлияния на сетчатке). Основным методом диагностики, к которому прибегают в первую очередь, — УЗИ почечных артерий с изучением их анатомии и/или скорости кровотока. При наличии диагностических возможностей в клинике также может использоваться КТ- и МРТ-ангиография. В ряде случаев сначала прибегают к УЗИ, а затем к КТ- или МРТ-ангиографии, тем самым сокращая число необоснованных томографических процедур. В табл. 7.1 приведены диагностические критерии стеноза почечной артерии по данным разных диагностических процедур.

Таблица 7.1. Диагностические критерии стеноза почечной артерии

Метод исследования	Параметры
УЗИ	Рено-аортальный скоростной индекс (пиковая систолическая скорость в почечной артерии / пиковая систолическая скорость в аорте) > 3,5. Пиковая систолическая скорость в почечной артерии >180 см/с. Конечно-диастолическая скорость в почечной артерии >90 см/с. Снижение почечного резистивного индекса <75–80
КТ-ангиография, МРТ-ангиография	Уменьшение диаметра почечной артерии более 50% (умеренный стеноз), более 70% (выраженный или гемодинамически значимый стеноз)

Окончание табл. 7.1

Метод исследования	Параметры
Почечная ангиография	Уменьшение диаметра почечной артерии более 50% (умеренный стеноз), более 70% (выраженный или гемодинамически значимый стеноз)
Градиент давления в зоне стеноза	
Без провокации	>10 мм рт.ст.
На введение папаверина или дофамина	>20 мм рт.ст.
Фракционный резерв кровотока	<0,9

УЗИ почечного артериального кровотока — скрининговый метод исследования стеноза почечной артерии и ее ветвей. КТ-ангиография (пациентам с нормальной функцией почек) и МР-ангиография могут рекомендоваться в качестве скрининга при наличии диагностических возможностей учреждения.

Ангиография почечных артерий остается «золотым стандартом» диагностики (рис. 7.1, 7.2, см. цветную вклейку). Данный метод инвазивный, требует специального оснащения (сосудистый центр) и квалификации специалистов (рентгенангиохирурги), однако его точность в настоящее время считается непревзойденной среди методик прижизненного исследования архитектуры почечного кровотока. Более того, данный метод — неотъемлемая часть эндоваскулярного вмешательства.

Ангиографическое исследование несет низкий риск осложнений (смерть во время и после процедуры — 0,24%, диализ — 0,09%, формирование псевдоаневризмы бедренной артерии — 4,6%). Однако процедуру проводят с осторожностью при развитии хронической почечной недостаточности ввиду повышения риска развития контраст-индуцированной нефропатии. В случае если ангиографию проводят пациенту с уровнем креатинина крови, не превышающим 176 мкмоль/л (2 мг/дл), риск осложнений, связанных с процедурой, или смерти не меняется, при более высоких значениях риск повышается. Для профилактики контраст-индуцированной нефропатии эффективно:

- ▶ использование низкоосмолярных контрастов;
- ▶ проведение периперационной профилактики с применением:
 - инфузий:
 - изотонического раствора натрия хлорида (в объеме 1 мл/кг в час в течение 12 ч до и 24 ч после процедуры, 0,5 мл/кг в час

при фракции выброса менее 35% или хронической сердечной недостаточности функционального класса (ФК) >II);

- N-ацетилцистеина;
- раствора натрия гидрокарбоната;
- проведение превентивного гемодиализа или гемофильтрации.

Ангиография не может служить скрининговым методом диагностики и показана только при наличии признаков стеноза по данным УЗИ или КТ-/МР-ангиографии либо каптоприлового теста при условии обсуждения вопроса о дальнейшей реваскуляризации. Кроме того, ангиографию выполняют параллельно при проведении коронароангиографии или артериографии периферических сосудов нижних конечностей. Это обусловлено высокой частотой обнаружения стенозов почечных артерий у больных с ИБС при проведении коронароангиографии (до 48%).

Выполнение ангиографии почечных артерий целесообразно:

- ▶ у пациентов с полисосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий при ИБС или периферических артерий в момент проведения ангиографии этих артерий;
- ▶ в случае выявления при коронароангиографии или ангиографии периферических артерий вышеперечисленных изменений;
- ▶ при выявлении признаков стеноза почечной артерии с помощью УЗИ или КТ-(МР-)ангиографии или других методов, если предполагается проведение оперативной коррекции стеноза.

Функциональные пробы с каптоприлом также могут фигурировать в числе методов диагностики:

- ▶ первый вариант пробы связан с проведением нефросцинтиграфии до и после применения каптоприла;
- ▶ второй вариант — с регистрацией активности ренина плазмы крови до и после применения каптоприла.

Нефросцинтиграфию с каптоприлом, так же как и определение активности ренина в почечной и кубитальной вене, а также каптоприловый тест с ренином (определение активности ренина плазмы до и после применения каптоприла) не рекомендуют в качестве скринингового теста.

Рениновый тест с каптоприлом проводят в нескольких модификациях. В одной модификации используется периферическая кровь из кубитальной вены, в другом кровь из почечной вены. Активность ренина определяется исходно и после приема пациентом каптоприла. Условие соблюдения правил выполнения теста — отмена за одну неделю до проведения теста препаратов, влияющих на секрецию ренина (анти-

гипертензивные препараты, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты). Это наравне со сложностями диагностического обеспечения (активность ренина лучше определять радиоиммунным методом, для чего необходимо наличие радионуклидной лаборатории) ограничивает применение данного теста в широкой клинической практике. Положительным считают прирост активности ренина $\geq 15\%$ исходного значения. Выполнение нефросцинтиграфии с каптоприлом в большинстве случаев также ограничено отсутствием радионуклидной лаборатории. Вместе с тем оба теста могут быть рекомендованы пациентам, у которых есть диагностические сложности или противопоказания для выполнения визуализирующих методов (УЗИ, КТ-, МР-ангиография). В частности, для больных, страдающих ожирением, клаустрофобией, а также пациентов с особенностями сосудистого русла (раннее разветвление почечных артерий, распространение стеноза на сегментарные и дуговые артерии при сохранении проходимости магистрального ствола почечной артерии) данные тесты могут быть единственной возможностью заменить ангиографическое исследование.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика в основном разворачивается вокруг гипертензионного синдрома как такового. РВГ дифференцируют с первичной АГ (гипертонической болезнью) и другими вторичными гипертензиями. Обнаружение стеноза может служить поводом для диагностики РВГ. Однако первичная АГ (гипертоническая болезнь) могла предшествовать развитию стеноза и усиливаться вследствие его развития, тем самым приобретая сочетанный генез. Развитие тубулоинтерстициального фиброза вследствие ишемической нефропатии также вносит свой вклад в формирование АГ и может способствовать ее поддержанию после реваскуляризации. Таким образом, генез АГ при наличии стеноза почечной артерии может иметь сочетанный характер, о чем может свидетельствовать сохранение АГ после устранения стеноза.

Лечение

Основные подходы к лечению пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией следующие.

- ▶ Немедикаментозные мероприятия (как при атеросклерозе иных локализаций).
 - Отказ от курения.
 - Нормализация массы тела.

- Борьба с гиподинамией.
- Диета с ограничением тугоплавких жиров и углеводов, поваренной соли (<5 г хлорида натрия).
- Медикаментозная терапия.
 - Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (при одностороннем стенозе).
 - Антагонисты медленных кальциевых каналов.
 - β -Адреноблокаторы.
 - Диуретики.
 - Препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов).
 - Гиполипидемические препараты.
- Хирургические методы (рис. 7.3, см. цветную вклейку).
 - Эндоваскулярные процедуры:
 - стентирование;
 - баллонная ангиопластика со стентированием.
 - Реконструкция почечной артерии:
 - почечная и трансортальная эндартерэктомия;
 - аорторенальное протезирование;
 - разные виды шунтирования.
 - Нефрэктомия (практически не используется).

Методы немедикаментозной коррекции во многом идентичны таковым при первичной АГ (гипертонической болезни) и атеросклерозе (если генез стеноза атеросклеротический). Исследований влияния немедикаментозной терапии на течение и прогноз именно РВГ не проводилось.

Подходы к медикаментозной терапии формируются так же, как и при гипертонической болезни, однако имеют свои особенности (ограничения) в части назначения блокаторов РААС при двустороннем стенозе почечных артерий. Ингибиторы АПФ и БРА считают эффективными препаратами для лечения АГ, ассоциированной с односторонним стенозом почечной артерии. β -Адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов — эффективные препараты для лечения АГ с одно- или двусторонним стенозом почечных артерий. Кроме того, при одно- и двустороннем стенозе почечных артерий назначают препараты центрального действия и диуретики.

При определении целевых значений снижения АД следует полагаться на рекомендации по лечению АГ с сопутствующей ХБП. Отдельно исследований по данной проблеме при РВГ не проводилось.

У пациентов с ХБП рекомендуется добиваться достижения следующего уровня АД:

- ▶ в случае отсутствия сахарного диабета:
 - при нормальной или незначительно повышенной альбуминурии — САД <140 и ДАД <90 мм рт.ст.;
 - при высокой альбуминурии — САД <130 и ДАД <80 мм рт.ст.;
 - при очень высокой альбуминурии и/или протеинурии >0,5 г/сут — САД <130 и ДАД <80 мм рт.ст.;
- ▶ при наличии сахарного диабета:
 - с нормальной или незначительно повышенной альбуминурией — САД <140 и ДАД <80 мм рт.ст.;
 - с высокой и очень высокой альбуминурией — САД <130 и ДАД <80 мм рт.ст.

Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии, снижающей АД, у пациентов с РВГ считают:

- ▶ стабильность достигнутых результатов;
- ▶ исключение:
 - резких колебаний АД;
 - эпизодов ортостатической и ночной гипотензии;
 - повышения креатинина крови;
 - снижения СКФ.

Добиваться снижения систолического АД до уровня <120 мм рт.ст. не рекомендуется.

Медикаментозная терапия АГ у больных со стенозом почечной артерии сопровождается развитием ее окклюзии в течение года наблюдения в 16% случаев. В связи с этим антигипертензивную терапию необходимо дополнять гиполипидемической при атеросклеротическом генезе стеноза.

Показания к реваскуляризации

- ▶ Бессимптомный стеноз. Чрескожная реваскуляризация может применяться при бессимптомном гемодинамически значимом одно- или двустороннем стенозе почечных артерий. Проведение реваскуляризации в этом случае с целью сохранения функции почки и поддержания жизнеспособности органа в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы.
- ▶ АГ. Чрескожная реваскуляризация имеет преимущества перед медикаментозной терапией и показана больным с АГ и гемодинамически значимым одно- или двусторонним стенозом и при:
 - внезапном и стойком ухудшении течения ранее контролируемой АГ;

- рефрактерной АГ;
 - злокачественной АГ;
 - остром снижении почечной функции в ответ на применение блокаторов РААС;
 - необъяснимом уменьшении размера почки или разницы между длинами почек более 15 мм.
- ▶ Сохранная почечная функция. Чрескожная реваскуляризация может быть выполнена при двустороннем гемодинамически значимом стенозе почечных артерий, а также при одностороннем стенозе нормально функционирующей почки и прогрессирующей ХБП. Возможность проведения чрескожной реваскуляризации может быть рассмотрена в случае развития хронической почечной недостаточности при длине почки более 7 см, однако доказательная база в данном случае недостаточна.
- ▶ Застойная сердечная недостаточность и нестабильная стенокардия. Чрескожная реваскуляризация показана больным со стенозом почечных артерий и развитием рецидивирующих обострений хронической сердечной недостаточности, а также необъяснимым генезом ее или внезапным необъяснимым отеком легких.

Чрескожная реваскуляризация гемодинамически значимого стеноза может быть выполнена больным с нестабильной стенокардией.

При проведении проспективных исследований оказалось, что эффективный медикаментозный контроль при РВГ не уступает по своей эффективности в плане прогноза сохранения почечной функции и снижения смертности больным методам хирургической коррекции и даже является более предпочтительным.

Стентирование почечной артерии показано при наличии атеросклеротического стеноза устья артерии.

Баллонная ангиопластика с постановкой стента рекомендуется при фибромускулярной дисплазии почечной артерии.

Хирургическая сосудистая реконструкция (в первую очередь протезирование) показана больным с фибромускулярной дисплазией почечной артерии и клиническими показаниями к вмешательству (распространение дисплазии на сегментарные артерии или наличие макроаневризмы). Хирургическая сосудистая реконструкция также показана при атеросклеротическом поражении и множественных малых почечных артериях или раннем первичном разветвлении магистральной почечной артерии, а также при комбинации с параренальной аортальной реконструкцией (аневризма аорты, аортально-подвздошные окклюзионные процессы).

В основном для хирургического лечения стенозирующих процессов в почках применяют эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика со стентированием) и только в тех случаях, когда проведение их становится невозможным, прибегают к операциям сосудистой реконструкции.

Течение и прогноз

Большинство исследований включают 5-летний период наблюдения за пациентами, и лишь некоторые предполагают длительное наблюдение (10 лет и более). Эффективный медикаментозный контроль позволяет снизить риск развития как почечных (нефросклероз, ХПН), так и сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, застойная хроническая сердечная недостаточность). Удельный вес рестенозов в течение первого года наблюдения после почечной реваскуляризации колеблется от 2 до 8%, в течение 5-летнего наблюдения — от 15 до 60%. Постепенно наблюдается снижение почечной функции с развитием ишемической нефропатии.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение реноваскулярной артериальной гипертензии.
2. Дайте определение ишемической болезни почек.
3. Назовите наиболее частые причины стеноза почечных артерий.
4. В чем заключается принцип классификации реноваскулярной артериальной гипертензии?
5. Назовите клинические ситуации, которые позволяют заподозрить наличие стеноза почечных артерий.
6. В каких ситуациях оправдано проведение диагностических исследований для выявления стеноза почечных артерий у лиц моложе 30 лет?
7. Обоснуйте необходимость немедикаментозного лечения больных со стенозом почечных артерий.
8. Что необходимо учесть при назначении медикаментозного лечения больных со стенозом почечных артерий?
9. Перечислите показания к проведению реваскуляризации.

Тема 8

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Острое повреждение почек (ОПП) — широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую трудно и несвоевременно диагностируется и становится причиной неблагоприятных исходов, вплоть до летального.

ОПП — понятие, вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно и повсеместно заменившее известный термин — «острая почечная недостаточность». Данная замена обусловлена несколькими обстоятельствами, в том числе необходимостью унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острого поражения/дисфункции почек. Главным основанием для создания понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови сопровождается резким увеличением летальности. При этом летальный исход далеко не всегда зависит от «почечных» причин. Эти данные позволяют предположить, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая к повреждениям не только собственно почечной ткани, но и других органов и систем. Такие представления стали основой концептуальной модели ОПП, которая при наличии этиологической причины и, возможно, предрасполагающих обстоятельств (факторов риска) предусматривает переход от «нормы» до возможного летального исхода (рис. 8.1).

Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов.



Рис. 8.1. Концептуальная модель острого повреждения почек [16]

В 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) на основании общего консенсуса были предложены временные критерии RIFLE для определения ОПП и его стадий. Характеристики этой системы представлены на рис. 8.2. Аббревиатура RIFLE обозначает критерии степени тяжести: Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность) и два критерия исхода: Loss (утрата функции почек) и ESRD (end stage renal disease — терминальная почечная недостаточность). Три степени тяжести определяются на основании изменений SCr (креатинин в сыворотке крови) или объема выделенной мочи, причем учитывается худшее значение каждого критерия. Два критерия исхода, утрату функции почек и терминальную почечную недостаточность, оценивают по длительности снижения функции почек.

Рабочая группа AKIN (группа по изучению ОПП (Acute Kidney Injury Network)) в 2005 г. определила ОПП как снижение функции почек, при котором отмечают не более чем за 48 ч абсолютное увеличение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) или более и относительное увеличение сывороточного креатинина на 50% и более; или документированная олигурия — менее 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч, несмотря на адекватное восполнение жидкости.



Рис. 8.2. Классификация RIFLE для острого повреждения почек. Приведено из: Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care. 2004. №8. R. 204–212, с разрешения Bellomo R. и соавт.; доступ к публикации по ссылке: <http://ccforum.com/content/8/4/R204>

В табл. 8.1 представлены критерии RIFLE и AKIN, отражающие стандартизацию номенклатуры ОПН и ее зависимости от уровней креатинина сыворотки и минутного диуреза.

Таблица 8.1. Критерии RIFLE и AKIN, отражающие стандартизацию стадий острого повреждения почек

Стадии RIFLE	Стадии AKIN	Уровень сывороточного креатинина	Диурез
Риск	1	Увеличение в 1,5–2 раза от исходного или увеличение $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) (AKIN)	$<0,5$ мл/кг в час за 6 ч
Повреждение	2	Увеличение в 2–3 раза от исходного	$<0,5$ мл/кг в час за 12 ч

Окончание табл. 8.1

Стадии RIFLE	Стадии AKIN	Уровень сывороточного креатинина	Диурез
Недостаточность	3	Увеличение в 3 раза от исходного, или увеличение >4 мг/дл (250 мкмоль/л), или острое повышение $\geq 0,5$ мг/дл (30 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг в час за 24 ч или анурия в течение 12 ч
Потеря		Персистирующая почечная недостаточность >4 нед	
Терминальная стадия почечной недостаточности		Персистирующая почечная недостаточность >3 мес	

ОПП — распространенное, опасное и потенциально излечимое состояние. Даже небольшое острое снижение функции почек ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Раннее выявление и лечение ОПП могут улучшить исходы. Были предложены и валидированы два сходных определения ОПП, основанные на уровне SCr и объеме выделяемой мочи (RIFLE и AKIN).

Этиология и патогенез

ОПП — полиэтиологичное состояние. Оно может вызываться внешними воздействиями, которые накладываются на здоровые или больные почки, либо быть связанным с первичным повреждением органа (рис. 8.3).

При этом этиологическая и эпидемиологическая структуры ОПП могут существенно различаться в зависимости от того, формируется оно на догоспитальном этапе («внебольничное ОПП») или развивается уже в стационаре («внутрибольничное ОПП»). Усредненная оценка их частоты в процентном соотношении приведена в табл. 8.2.

Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые служат основой патогенетической классификации данного состояния.

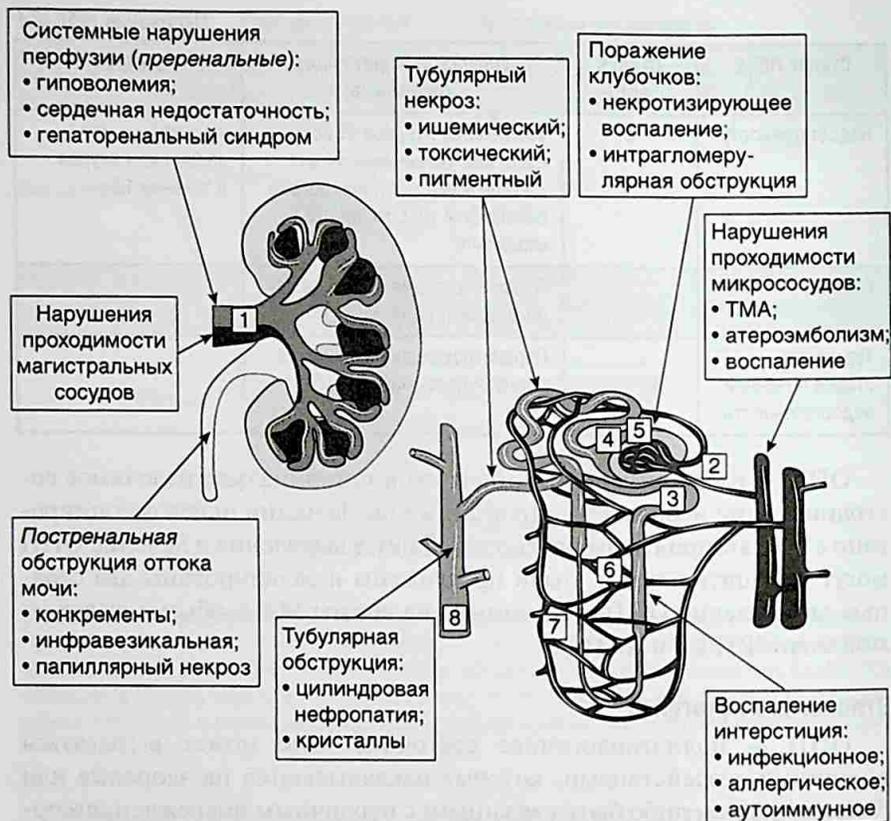


Рис. 8.3. Основные группы этиологических факторов развития острого почечного повреждения. Цифрами отмечены основные факторы регуляции скорости клубочковой фильтрации: 1 — почечный кровоток и перфузионное давление; 2 — баланс тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочка; 3 — канальце-клубочковая обратная связь; 4 — онкотическое давление плазмы; 5 — гидростатическое давление в капсуле Боумена; 6 — распределение внутрпочечного кровотока и интерстициальное гидростатическое давление; 7 — активность ионных каналов и транспорт мочевины; 8 — аквапорины / транспорт воды (Добронравов В.А., 2015)

- ▶ **Преренальные ОПП** связаны с гипоперфузией почек в результате нарушений системной гемодинамики (табл. 8.3, 8.4).
- ▶ **Ренальные ОПП** возникают при первичном повреждении почечной ткани. При этом в патологический процесс могут вовлекаться

Таблица 8.2. Примерная частота встречаемости острого повреждения почек в клинической практике

ОПП	Внебольничное	Внутрибольничное	ОПП в отделении реанимации и интенсивной терапии
Суммарная частота, %	~10*	3–7	25–30
Преренальное ОПП и ишемический острый тубулярный некроз, %	70	39–50**	17–48***
Токсический острый тубулярный некроз, %	5	35	35,4
Острый интерстициальный нефрит, %	5	10	–
Гломерулярное ОПП, %	3	5	–
Постренальное ОПП, %	17	–	–

* В развивающихся странах частота внебольничного ОПП более 50%; ** около 10% из общего числа — сепсис; *** три главные причины: сепсис, гиповолемия и гипотензия, хирургические вмешательства. ОПП — острое повреждение почек [16].

два основных почечных компартмента — гломерулярный (клубочки) и тубулоинтерстициальный (канальцы и окружающая их соединительная ткань). Основные варианты ренального ОПП:

- ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП):
 - при воспалительном поражении клубочков;
 - при тромботической микроангиопатии;
 - тубулярный некроз:
 - ишемический;
 - токсический;
 - пигментный;
 - ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).
- ▶ **Постренальные (обструктивные) ОПП** связаны с внутривисочечной и постренальной обструкцией тока мочи:
- обструкция мочевыводящих путей камнем, опухолью, увеличенными лимфатическими узлами, кровяными сгустками;
 - ретроперитонеальный фиброз;
 - острая задержка мочи вследствие увеличения предстательной железы.

Таблица 8.3. Факторы патогенеза гипоперфузии почек [16]

Гиповолемия (см. табл. 8.4)	
Истинная гиповолемия	Гиповолемия перераспределения
Снижение эффективного циркулирующего объема крови	
<p>Вследствие преимущественного снижения сердечного выброса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • первичное, острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда; • тромбоз легочной артерии; искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе 	<p>Вследствие преимущественного снижения общего периферического сосудистого сопротивления:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вазодилатационный шок; • сепсис; • спинальная и церебральная травмы; анафилаксия; • спинномозговая анестезия; • цирроз печени с портальной гипертензией (гепаторенальный синдром 2-го типа)
Снижение перфузионного почечного давления	
<p>Вследствие нарушения венозного оттока</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии; • тромбоз почечных вен (двусторонний)
<p>Вследствие повышения центрального венозного давления</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность (правожелудочковая); • травматический шок; • напряженный пневмоторакс; • констриктивный перикардит; • тампонада перикарда; • массивная тромбоз легочной артерии
<p>Вследствие обструкции артерий почек (острый макрососудистый синдром)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз почечных артерий (двусторонняя); • тромбоз почечных артерий (двусторонний); • атеросклероз; • коагулопатии (антифосфолипидный синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания); • васкулит крупных и средних артерий (узловковый периартериит, болезнь Кавасаки); • расслаивание аорты с вовлечением в процесс <i>a. renalis</i> (атеросклероз, болезнь Такаюсу); • пережатие аорты или обеих почечных артерий во время операции
<p>Вследствие нарушения физиологических механизмов ауторегуляции внутрпочечного кровотока</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ, БРА; • НПВП
<p>Вследствие внутрпочечной вазоконстрикции</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Гепаторенальный синдром 1-го типа; • терминальная стадия гиповолемического шока; • ингибиторы кальциейрина
Комбинированные причины гипоперфузии почек	

Таблица 8.4. Причины гиповолемии

Потеря крови или изоосмолярных жидкостей	
Внутренняя и наружная потеря (истинная гиповолемия)	Секвестрация в третье пространство (гиповолемия перераспределения)*
Желудочно-кишечный тракт: • кровотечение; • рвота; • диарея; • дренажные потери Травматическое наружное кровотечение	Подкожно-жировая клетчатка и мышечная ткань: • синдром сдавления (краш-синдром); • гипоальбуминемические отеки при нефротическом синдроме; • кровотечение в мягкие ткани (травма, переломы конечностей); • синдром Кларксона
Почки: • диуретики; • осмотический диурез; • несахарный диабет; • сольтеряющая почка; • гипоальдостеронизм	Ретроперитонеальное пространство: • воспалительный экссудат (панкреатит); • кровь (расслаивающая аневризма аорты, панкреатит, травматические повреждения паренхиматозных органов); • переломы таза
Кожа: • пот**; • воспалительный экссудат (ожоги, дерматологические заболевания с выраженной экссудацией)	Брюшная полость: • асцит (цирроз печени, нефротический синдром, канкрозный выпотной перитонит); • кровотечение (травма внутренних органов)
	Грудная полость: • трансудат при нефротическом синдроме; • гемоторакс (травматический)
	Полость кишечника: • острая кишечная непроходимость

* Гиповолемия перераспределения возникает при быстрой и достаточно объемной секвестрации жидкости в третье пространство, в противном случае компенсаторные механизмы (задержка натрия и воды, активация симпатической нервной системы, РААС) оказываются адекватными объему теряемой внутрисосудистой жидкости и предупреждают развитие гиповолемии; ** пот гипоосмолярен, так как содержит незначительные количества Na⁺. При гиперперспирации возникают дегидратация (увеличение осмоляльности крови и концентрации Na⁺) и умеренная гиповолемия, требующие внутривенного введения гипоосмолярных растворов.

Ренальное острое почечное повреждение

ОПП при воспалительном поражении клубочков

Развитие ОПП возможно при любых формах гломерулярного поражения, которые подразделяются на гломерулопатию и гломерулонефриты (ГН). При гломерулопатиях, несмотря на наличие клинических признаков, указывающих на поражение клубочков (протеинурию, прогрессирующую дисфункцию), при морфологическом анализе воспалительная реакция в гломерулах не определяется.

К типичным примерам гломерулопатий относятся:

- ▶ мембранозная нефропатия;
- ▶ болезнь минимальных изменений;
- ▶ фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Термин «гломерулонефрит» обозначает группу заболеваний клубочка, при которых клубочки содержат воспалительные клетки, а именно: тканевые макрофаги, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты. Клинически вариант ОПП, который развивается на фоне острого или активнотекущего первично хронического гломерулярного воспаления, часто обозначают как «острый нефритический синдром». Классический пример развития ОПП (острого нефритического синдрома) — острый постстрептококковый ГН.

ОПП при тромботической микроангиопатии

Тромботическая микроангиопатия — поражение мелких сосудов (капилляров/артериол) в результате системной или внутрпочечной агрегации тромбоцитов, без предшествующего воспаления сосудов, протекающее с тромбоцитопенией и механическим повреждением эритроцитов. Инициальным моментом в развитии любых вариантов тромботической микроангиопатии является повреждение эндотелия, вызванное экзо- и эндотоксинами, иммунными комплексами и антителами, а также лекарствами. Образование тромботических тромбов происходит параллельно с десквамацией эндотелия и может приводить к мультиорганному повреждению.

Тубулярный некроз

Под тубулярным некрозом понимают развитие некробиотических изменений эпителиальных клеток канальцев той или иной степени выраженности.

ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)

Острый интерстициальный нефрит представляет собой иммуноопосредованную реакцию гиперчувствительности на внешние или внутренние антигены. Основными причинами развития острого интерстициального нефрита являются инфекции, аллергические реакции на лекарственные средства/ксенобиотики и почечные проявления системных аутоиммунных процессов.

С этиологической точки зрения выделяют три типа тубулярного некроза.

- ▶ **Ишемический** — возникает в результате гипоперфузии почек как следствие альтераций системной или локальной (внутрипочечной)

гемодинамики и, таким образом, является закономерным следствием преренального острого повреждения почек. Ишемический тубулярный некроз также может развиваться из-за нарушений проходимости сосудистого русла органа.

- ▶ **Токсический** — следствие прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков.
- ▶ **Пигментный** — два специфических случая повреждения канальцевого эпителия при резком повышении концентрации свободного миоглобина и гемоглобина в циркуляции и в просвете канальцев в результате рабдомиолиза или внутрисосудистого гемолиза.

Клиническая картина

Клиническая картина ОПП неспецифична. Клинические проявления ОПП зависят от этиологии и могут отличаться при преренальной, ренальной и постренальной ОПП. Клиническая картина определяется главным образом клинической симптоматикой заболевания, послужившего ее причиной. В целом следует подчеркнуть латентное развитие ОПП, маскирующееся клинической картиной основного заболевания, так что ранняя ее диагностика возможна только при условии систематического контроля динамики диуреза и показателей уровня креатинина и мочевины в плазме крови. Дополнительную диагностическую роль играет также выявление отклонений показателей других регулируемых почками параметров гомеостаза, таких как гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Лишь позднее могут возникать клинические симптомы, обусловленные непосредственно выключением функции почек. При этом такие проявления азотемии, как тошнота и рвота, нередко маскируются основным заболеванием, а чаще всего (особенно при поздней диагностике и/или отсутствии специального контроля водного баланса) появляются признаки гипергидратации (пастозность либо отеки подкожной жировой клетчатки) и/или гиперволемии с явлениями застойной сердечной недостаточности, преимущественно по малому кругу кровообращения. В тяжелых случаях развивается отек легких. Обусловленная уремией повышенная кровоточивость приводит к появлению множественных подкожных кровоизлияний различной величины и локализации, которые подчас трудно дифференцировать с клинической картиной основного заболевания.

В зависимости от объема диуреза можно выделить два клинических варианта ОПП, которые определяют направление и ход дальнейшей диагностики:

- ▶ олиго-/анурический вариант, при котором ведущим клиническим симптомом в диагностическом процессе является олиго-/анурия;
- ▶ неолигурический вариант — отправной точкой в диагностике служит не клинический симптом в виде умеренного ограничения диуреза, оценивать который количественно у постели больного не представляется возможным вследствие нечеткости критериев, а клинические симптомы в виде азотемии (повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови), дизэлектrolитемии (гиперкалиемия) и др.

Диагностика

Алгоритм постановки диагноза ОПП: оценка анамнеза и данных физического, лабораторного и инструментального обследований.

ОПП различного происхождения имеет свои особенности течения, однако знание причин возникновения (анамнеза) и клинической картины позволяет в большинстве случаев не пропустить эту патологию.

Сбор анамнеза поможет установить причины ОПП и направить лечебные мероприятия на прекращение действия повреждающего агента или события.

При сборе анамнеза у больного с ОПП необходимо выяснить:

- ▶ сведения о заболеваниях почек и артериальной гипертензии в прошлом, данные предыдущих анализов мочи и биохимических анализов крови на креатинин и мочевину (если таковые выполнялись), а также причину выполнения этих исследований;
- ▶ события на протяжении ближайших месяцев или недель до развития ОПП, в том числе:
 - характер проводившихся оперативных вмешательств;
 - течение и осложнения послеоперационного периода;
 - эпизоды гипотензии и/или кровотечения;
 - сведения о гемотрансфузиях;
- ▶ сведения о заболеваниях, предшествовавших развитию ОПП:
 - эпизоды лихорадки и сопутствовавшая им клиническая симптоматика (ознобы, диарея, рвота, запоры, артралгии, артриты, кожные высыпания, похудание);
 - боли в поясничной области;
 - изменение цвета мочи;

- приступы почечной колики;
- затруднения мочеиспускания;
- дизурические явления;
- ▶ сведения о наблюдении у уролога, гинеколога, онколога;
- ▶ сведения о:
 - медикаментозном лечении на протяжении ближайших месяцев или недель до развития ОПП, в том числе:
 - о полихимиотерапии по поводу злокачественного заболевания;
 - о лечении:
 - ингибиторами АПФ;
 - нестероидными противовоспалительными препаратами;
 - антибиотиками;
 - сульфаниламидами;
 - анальгетиками и др.;
 - об употреблении трав или какого-либо алкоголя;
 - о контакте с токсичными веществами;
- ▶ другие анамнестические сведения, позволяющие выявить или исключить заболевания либо патологические состояния, вызывающие ОПП.

Обследование:

- ▶ оценка диуреза для выявления:
 - олигурии;
 - анурии;
 - полиурии;
 - никтурии;
- ▶ визуальная оценка степени гидратации по:
 - состоянию кожного покрова и слизистых оболочек;
 - наличию:
 - пастозности;
 - отеков;
 - одышки, ортопноэ и т.п.;
- ▶ осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек с оценкой:
 - степени их бледности;
 - желтушности;
 - кожных высыпаний;
 - геморрагических проявлений;
- ▶ термометрия;
- ▶ оценка состояния:

- внутренних органов по физическим данным:
 - легких по данным перкуссии и аускультации (выявление гидроторакса, пневмоторакса, плеврального выпота, пневмонии и пр.);
 - сердечно-сосудистой системы по:
 - данным перкуссии и аускультации сердца;
 - показателям гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД);
 - набуханию шейных вен;
 - парадоксальной пульсации;
 - органов брюшной полости, в том числе:
 - исключение острой хирургической патологии;
 - оценка размеров печени и селезенки;
 - почек по данным пальпации и обследования поясничной области с целью исключения выбуханий и выявления локальной болезненности в проекции почек;
 - мочевого пузыря (пальпация и перкуссия);
- центральной нервной системы;
- глазного дна.

Для постановки диагноза ОПП целесообразно выполнить следующее.

- ▶ **Общий анализ крови** — выявление анемии, тромбоцитопении или тромбоцитоза, лейкоцитоза либо лейкопении, повышения СОЭ.
- ▶ **Общий анализ мочи** (при наличии диуреза) с определением экскреции белка:
 - экскреция белка $\geq 1,0$ г/л характерна для гломерулярного поражения почек;
 - преимущественно тубулоинтерстициальное поражение почек при экскреции белка $< 1,0$ г/л;
 - гнойно-воспалительный процесс при изолированной лейкоцитурии $> 50-100$ в поле зрения, без значительной гематурии (< 20 в поле зрения).
- ▶ **Биохимический анализ крови** с определением концентрации креатинина, мочевины, общего белка и белковых фракций крови (диагностика гиперпротеинемии, гипоальбуминемии, гипер- α_2 - и γ -глобулинемии), калия, натрия, кальция, фосфора, хлоридов и оценкой кислотно-основного состояния.
- ▶ **Биохимический анализ мочи** с определением осмолярности, осмотического концентрационного индекса (отношения осмолярности мочи к осмолярности плазмы крови), концентрационного индекса

креатинина (отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи, концентрации в моче натрия, фракционной экскреции натрия.

- ▶ **Иммунологические тесты** на комплемент и его 3-й и 4-й компоненты, криоглобулины, ревматоидный фактор, антитела к ДНК, циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипинам, АНЦА (антитела к цитоплазме нейтрофилов) выполняют при подозрении на нефрологическое заболевание, вызвавшее ОПП.
- ▶ **УЗИ почек.** Оценка дилатации чашечек и лоханки при выполнении УЗИ почек в В-режиме — самый важный этап в дифференциальной диагностике симптома олиго-/анурии (особенно анурии) с целью исключения или подтверждения наличия обструктивного ОПП. Расширение чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек является достаточно чувствительным (95%) и специфичным (70%) диагностическим тестом для выявления обструкции мочевыводящих путей. Однако указанные статистические параметры следует всегда соотносить с клиническими данными. Дилатация чашечно-лоханочной системы может отсутствовать, если УЗИ почек проводится на ранних сроках развития полной обструкции мочевыводящих путей или когда периферические ткани, окружающие лоханку и мочеточники, вследствие уменьшения их compliance препятствуют развитию дилатации. Во всех перечисленных случаях рекомендуется повторять УЗИ почек через несколько часов после введения пациенту жидкости, а в ряде ситуаций после введения однократной дозы мочегонных.
- ▶ **Допплерография сосудов почек** показана для исключения (подтверждения) сосудистой природы ОПП.
- ▶ **УЗИ мочевого пузыря, предстательной железы, малого таза** при подозрении на постренальное ОПП следует выполнить.
- ▶ **Компьютерная томография почек, забрюшинного пространства и органов малого таза** (по показаниям).

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO, как наличие хотя бы одного из следующих критериев:

- ▶ нарастание креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч;
- ▶ нарастание креатинина $\geq 1,5$ раза исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут;
- ▶ объем мочи $< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 ч.

В клинической практике ОПП следует стратифицировать по степени тяжести согласно следующим критериям KDIGO (табл. 8.5).

Таблица 8.5. Стадии острого почечного повреждения (KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012)

Стадия	Креатинин	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг в час за 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг в час за ≥ 12 ч
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль на литр) либо начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение расчетной СКФ до < 35 мл в минуту / $1,73$ м ²	$< 0,3$ мл/кг в час за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч

Предполагается, что концентрация креатинина в сыворотке крови обратно пропорциональна величине скорости клубочковой фильтрации и рост креатинина должен строго соответствовать снижению СКФ. Тем не менее давно известно, что креатинин экскретируется не только за счет гломерулярной фильтрации, но и путем канальцевой секреции. Предсказать вклад секреции в выведение креатинина у конкретного индивидуума, особенно страдающего тяжелой патологией почек, невозможно. Кроме того, концентрация креатина в сыворотке крови подвержена влиянию целого ряда факторов, не имеющих прямого отношения к состоянию функции почек (табл. 8.6).

Таблица 8.6. Факторы, не имеющие прямого отношения к состоянию функции почек, но влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови

Снижение концентрации	Повышение концентрации
Низкая мышечная масса (в том числе пациенты с обширными ампутациями конечностей). Принадлежность к негроидной расе Возраст > 60 лет. Вегетарианская и малобелковая диеты. Анемия. I и II триместры беременности. Гипергидратация. Гипотиреоз. Тетрапарез, парапарез. Женский пол. Лекарства (например, ацетилцистеин, глюкокортикоиды)	Высокая мышечная масса. Высокобелковая диета. Большая физическая нагрузка. Акромегалия. Сахарный диабет. Инфекции. Гипертиреоз. Дегидратация. Мышечная травма. Лучевая болезнь. Принадлежность к белой азиатской расе. Мужской пол. Лекарства (например, циметидин, триметоприм)*

* Блокирует канальцевую секрецию креатинина.

Для прогнозирования развития ОПП у пациентов с наличием факторов риска (табл. 8.7), которым планируется проведение медицинской процедуры, потенциально способной спровоцировать развитие данного состояния (например, оперативное вмешательство, рентгеноконтрастное исследование и др.), целесообразны исследование уровней биомаркеров повреждения почек (табл. 8.8) и оценка их динамики до и после выполнения вмешательства.

Таблица 8.7. Основные факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек

Факторы риска	
неизменяемые	изменяемые
Возраст >65 лет. Мужской пол*. Афроамериканцы	Ятрогенная гипоперфузия поче.к Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия). Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты. Артериальная гипотензия. Прием ингибиторов АПФ. Прием БРА. Прием НПВП. Прием препаратов золендроновой кислоты. Применение рентгеноконтрастных средств. Злоупотребление алкоголем
Ассоциированные состояния	
Хроническая болезнь почек. Анемия. Сахарный диабет (диабетическая нефропатия). Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз). Застойная сердечная недостаточность. Билатеральный стеноз почечных артерий. Сепсис. Васкулит. Системные заболевания соединительной ткани. Множественная миелома. Заболевания и состояния, которые нарушают нормальное выделение мочи (рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, мочекаменная болезнь, рак шейки матки, рак толстой кишки). Оперативные вмешательства. Тяжелые заболевания печени. Трансплантация органов и тканей	

* При кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах — женский пол.

Возможно, применение биомаркеров повреждения почечной ткани в диагностике ОПП, по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволит оце-

Окончание табл. 8.10

Симптомы	ОПП	ХБП
Указание на изменения в случайных анализах мочи	Нет	Есть
Эпизод предшествующей олиго-/анурии	Может отмечаться	Нет
Никтурия	Нет	Есть
Гипергидратация	Может отмечаться	Несвойственна
Кожные покровы: цвет, влажность, эластичность (тургор), расчесы	Не изменены или отражают тяжесть соматического состояния (гиповолемический шок)	Желтоватые, сухие, пониженной эластичности, могут быть расчесы
Анемия (гемоглобин, эритроциты)	Несвойственна вначале	Характерна
Симптомы нейропатии	Несвойственны	Характерны
Выраженный остеопороз	Нехарактерен	Может отмечаться
Темпы прироста креатинина крови	>0,05 ммоль/сут	>0,05 ммоль/сут
Эритропоэтин крови	Норма	Снижен
Протеинурия >2 г/сут	Нехарактерна	Может отмечаться
Биомаркеры мочи: NGAL KIM-1	Повышен Повышен	Может быть повышен Не повышен
Размеры почек по длиннику по данным УЗИ	Не изменены или увеличены	Чаще уменьшены*
Толщина коркового слоя	Увеличена или нормальная	Уменьшена
Эхогенность коркового слоя	Значительно повышена при ОТН	Незначительно повышена
Индекс резистентности при доплерографии сосудов почек	>0,7 при нормальных или увеличенных размерах почек	>0,7 при уменьшенных размерах почек
Уровень паратгормона в крови	Нормальный	Повышен

* Увеличены при диабетической нефропатии, амилоидозе, поликистозе почек. ОПП — острое почечное повреждение. ХБП — хроническая болезнь почек. ИБС — ишемическая болезнь сердца. АД — артериальное давление. NGAL — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин. KIM-1 — молекула почечного повреждения [16]

Лечение

Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать:

- ▶ максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных факторов, провоцирующих ОПП (преренальных, постренальных, ренальных);

- ▶ контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек:
 - гипергидратации;
 - нарушений электролитного баланса;
 - кислотно-основного состояния;
 - уремической интоксикации.

При проведении лечебных мероприятий рекомендуют учитывать этиопатогенетический механизм развития ОПП и характер основных осложнений (табл. 8.11, 8.12).

Выявление ведущего патогенетического механизма развития ОПП ориентирует врача на необходимость дополнительных консультаций специалистов.

- ▶ При подозрении на постренальное ОПП необходима экстренная консультация уролога.
- ▶ При преренальном ОПП тактику ведения пациента рекомендуется согласовать с кардиологом (острое нарушение сердечного ритма, декомпенсация сердечной недостаточности).

Тактика лечения:

- ▶ консервативную терапию, как правило, проводят на 1-й и 2-й стадии ОПП;
- ▶ решение вопроса об экстренном начале ЗПТ необходимо при наличии:
 - признаков ОПП 3-й стадии;
 - ренальных осложнений периода олиго-/анурии;
 - экстраренальных системных осложнений.

Таблица 8.11. Ренальные осложнения острого почечного повреждения [16]

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса:
	<ul style="list-style-type: none"> • гиперволемиа; • отек головного мозга; • интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ); • синдром интраабдоминальной гипертензии; • дизэлектролитемия
	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния:
	<ul style="list-style-type: none"> • метаболический ацидоз
	Обусловленные метаболическими нарушениями:
	белково-энергетическая недостаточность

Окончание табл. 8.11

	Обусловленные азотемией:
	• синдром уремии
Осложнения периода полиурии	• Гиповолемия; • дегидратация; • дизэлектrolитемия

Таблица 8.12. Экстрауренальные осложнения острого почечного повреждения [16]

Осложнения основного заболевания, приведшего к развитию острого почечного повреждения	
системные	связанные с лечением острого почечного повреждения
Синдром системной воспалительной реакции; • инфекции (сепсис); • анемии; • кровотечения; • острый респираторный дистресс-синдром; • энцефалопатия/отек головного мозга; • печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная); • сердечная недостаточность	Консервативная терапия: • гипervолемия; • дизэлектrolитемия; • белково-энергетическая недостаточность; • недостаточный контроль инфекции Заместительная почечная терапия: • дизэлектrolитемия; • гипокалиемия; • гипofосфатемия

Любой вид терапии ОПП симптоматический и направлен на устранение или уменьшение выраженности возможных ренальных и экстрауренальных осложнений.

Терапия ОПП должна включать нутритивную поддержку. При проведении нутритивной поддержки у больных с любой стадией ОПП рекомендуется обеспечивать потребление:

- ▶ белка в пределах 0,8–1,2 г/кг в сутки;
- ▶ калорий (с учетом введения, например, растворов Глюкозы*, жировых эмульсий) не ниже 20–30 ккал/кг.

Пациентам с ОПП рекомендуют преимущественно энтеральное питание, к парентеральному прибегают лишь по мере необходимости.

Энтеральное питание при ОПП может быть затруднено из-за явлений пареза кишечника или развития синдрома мальабсорбции вследствие отека слизистой оболочки кишечника. Следует учитывать также влияние лекарственной терапии (седативные, опиаты, катехоламины и др.), дизэлектrolитемию, коморбидность. Естественный путь посту-

пления пищи — физиологический стимул перистальтики, что снижает вероятность транслокации бактерий и эндотоксинов из просвета кишечника. Благодаря этому снижается возможность развития эрозивных изменений и кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Начинать мы рекомендуем при помощи техники сипинга, используя жидкие, готовые к потреблению смеси.

Применение диуретиков при ОПП с олиго-/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным только при наличии признаков гиповолемии. В остальных случаях от применения диуретиков следует воздержаться. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/кг в час с постепенным повышением максимально до 20 мг/кг в час. Применение фуросемида в дозах более 400 мг/сут не оправданно.

Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Например, их использование при **постренальном ОПП** до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии усугубит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбозомболических осложнений.

Применение маннитола в раннем периоде ОПП ограничено преимущественно рабдомиолизом.

Основным механизмом развития **преренального ОПП** считают гиперперфузию почек, обусловленную гиповолемией либо снижением сократительной способности миокарда. Наиболее частый вариант — именно гиповолемия, для устранения которой рекомендуют начинать лечение с введения кристаллоидов. Минимальная суммарная суточная потребность в жидкости составляет в среднем 30 мл/кг в сутки. Пациентам пожилого возраста с сердечной недостаточностью III–IV ФК или снижением СКФ менее 60 мл/мин не следует превышать дозу 25 мл/кг в сутки. Для пациентов с ожирением объемы рассчитывают на идеальную массу тела.

Инфузионная терапия

При отсутствии эффекта от введения кристаллоидов возможно применение растворов гидроксипропилкрахмала (доза не должна превышать 500 мл/сут).

Показаниями для введения плазмы крови человека считают синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или геморра-

гический шок; для раствора альбумина — концентрация альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л.

Не позднее 60 мин от начала инфузионной терапии необходимо оценить динамику состояния больного. Об эффективности проводимого лечения свидетельствуют:

- ▶ снижение времени заполнения капилляров;
- ▶ увеличение центрального венозного давления;
- ▶ увеличение артериального давления;
- ▶ появление (увеличение) диуреза;
- ▶ снижение частоты сокращения желудочков (при тахикардии).

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии (например, при септическом шоке) к инфузионной программе присоединяют вазопресоры. Длительность их применения не должна превышать 48 ч. При этом больной должен быть подключен к кардиомонитору для своевременного выявления острых нарушений сердечного ритма.

При **ренальном ОПП** лечение должно включать следующие мероприятия:

- ▶ устранение основного провоцирующего фактора:
 - лечение основного заболевания;
 - прекращение введения нефротоксичных препаратов;
- ▶ патогенетическая терапия основного заболевания:
 - восстановление почечного кровообращения;
 - предотвращение тубулярной обструкции;
 - уменьшение отека клеток канальцевого эпителия;
 - блокада иммунных механизмов;
 - защита клеток канальцев;
 - стимулирование репарации почечной ткани;
- ▶ коррекция осложнений:
 - контроль гидратации;
 - коррекция уремической интоксикации;
 - поддержание электролитного баланса;
 - коррекция нарушений кислотно-основного состояния;
 - профилактика и лечение инфекций.

На начальном этапе для борьбы с гиперволемией рекомендуется использовать петлевые диуретики. Перед их применением необходимо убедиться в том, что ОПП не связано с тромбозом почечных вен или артерий. Введение петлевых диуретиков начинают с тестовой дозы в виде болюса фуросемида внутривенно 40 или 80 мг. По результатам теста да-

лее применяют инфузию фуросемида соответственно 10 или 20 мг/ч под контролем почасового диуреза. Отсутствие эффекта в течение 4 ч — показание для начала ЗПТ.

Осложнения могут развиваться как при олигурическом, так и при не-олигурическом вариантах ОПП:

- ▶ гипervолемия;
- ▶ тяжелая уремическая интоксикация;
- ▶ дизэлектrolитемия (включая как высокий, так и низкий уровень основных электролитов в сыворотке крови);
- ▶ метаболический ацидоз.

С целью ранней диагностики этих состояний рекомендуется мониторинг:

- ▶ волевического статуса;
- ▶ ионограммы;
- ▶ кислотно-основного состояния крови.

Наблюдение больного в условиях отделения интенсивной терапии необходимо при:

- ▶ изменении основных показателей в случаях, когда требуется их определение более 1 раза в сутки;
- ▶ выраженных проявлениях ОПП:
 - гиперазотемии;
 - снижении уровня сознания;
 - перикардите;
 - угрозе отека легких.

Симптоматическое лечение дизэлектrolитемии и метаболического ацидоза

Наиболее частый вариант дизэлектrolитемии — гиперкалиемия.

Основные причины гиперкалиемии:

- ▶ избыточное алиментарное потребление калия;
- ▶ парентеральное питание;
- ▶ инфузии крови со сроком хранения более 7 сут;
- ▶ повреждение тканей (ожоги, политравма, рабдомиолиз, гемолиз, синдром лизиса опухоли);
- ▶ гиперкатаболизм белков;
- ▶ инсулинорезистентность;
- ▶ метаболический ацидоз;
- ▶ прием медикаментов (амилорид и триамтерен, ингибиторы АПФ и БРА, β -блокаторы, циклоспорин, дигоксин, эплеренон и др.).

Основные неблагоприятные эффекты метаболического ацидоза:

- ▶ снижение сократительной способности миокарда;
- ▶ нарушения сердечного ритма;
- ▶ нарушения ритма дыхания;
- ▶ резистентность к сосудосуживающему действию катехоламинов с развитием артериальной гипотензии.

Для коррекции метаболического ацидоза можно использовать 3,66% раствор тротетамола или 4% раствор натрия бикарбоната. Рекомендуется начинать с введения 100 мл 4% раствора натрия бикарбоната в течение 40–60 мин, затем вновь определить показатели кислотно-основного состояния. Как правило, указанной дозы препарата бывает достаточно для поддержания рН выше 7,2. Стремиться к быстрой полной нормализации метаболического ацидоза не следует, так как это может привести к гипернатриемии. Обычно применяемый при гипернатриемии и метаболическом ацидозе тротетамол при олигурической ОПП использовать не следует. Это связано с тем, что препарат выводится с мочой, его ретенция сопровождается увеличением осмолярности крови и опасна в плане развития отека легких и гиперкалиемии.

При **постренальном ОПП** показана консультация уролога для решения вопроса о способе восстановления пассажа мочи (катетеризация мочевого пузыря, наложение эпицистостомы, стентирование мочеточников, наложение нефростомы) как можно быстрее, но не позднее ближайших 12 ч после госпитализации пациента.

Нередко у пациентов сразу после выполнения урологического пособия развивается фаза полиурии с увеличением диуреза до 4–6 л/сут и более. Такая ситуация требует тщательного контроля и коррекции волемического статуса. В качестве базового рекомендуется введение 0,9% раствора натрия хлорида с дополнением препаратов калия, кальция и магния в соответствии с ионограммой. Объем инфузий рекомендуется проводить строго под контролем центрального венозного давления. Полиурическая фаза ОПП требует пребывания больного в отделении интенсивной терапии.

Заместительная почечная терапия

ЗПТ рекомендуется в качестве основного симптоматического метода лечения с целью ликвидации гиперволемии (рефрактерной к диуретической терапии), при тяжелой уремической интоксикации, угнетении сознания, а также для коррекции дизэлектrolитемии и метаболического ацидоза.

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием:

- ▶ временного сосудистого доступа;
- ▶ инфекции;
- ▶ антикоагулянтной терапии.

Оптимальное время начала ЗПТ не определено. Так как ЗПТ — симптоматический вид лечения, основным принципом считают не раннее или отсроченное, а своевременное начало, до наступления потенциально жизнеугрожающих осложнений ОПП.

Показания для начала ЗПТ можно разделить на абсолютные и относительные (табл. 8.13).

Таблица 8.13. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии при остром почечном повреждении

Показатель	Характеристика	Абсолютное/ относительное
Метаболические нарушения	Мочевина >27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина >35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютное
	Дизнатриемия	Относительное
	Гипермагниемия >4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH >7,15	Относительное
	pH <7,15	Абсолютное
	Лактат-ацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Олигурия/Анурия	KDIGO 1-я стадия	Относительное
	KDIGO 2-я стадия	Относительное
	KDIGO 3-я стадия	Относительное
Гиперволемия	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

При ОПП может использоваться любая методика ЗПТ, доступная в данном лечебном учреждении.

При выборе метода ЗПТ следует учитывать основной механизм развития ОПП. В большинстве случаев при острой дисфункции почек требуется экстренно удалить избыток жидкости и некоторых ионов. Для этой цели достаточно проведения стандартного интермиттирующего ежедневного гемодиализа. В качестве временного

доступа рекомендуется катетеризация одной из яремных вен под контролем УЗИ.

Первую пробную процедуру рекомендуется проводить не дольше 1,0–1,5 ч, если состояние больного не требует иного. В дальнейшем длительность процедур интермиттирующего гемодиализа постепенно увеличивают до 4–6 ч, а величину «дозы диализа» до 1,2. Достижение хотя бы одного из указанных показателей — повод для перевода больного на режим три процедуры интермиттирующего гемодиализа в неделю. Недостаточная эффективность диализа может быть связана с рециркуляцией крови в катетере (чаще всего при бедренном доступе) вследствие низкого тока крови в вене. Нередко процедуру приходится прерывать из-за развития артериальной гипотензии. Кроме того, может быть увеличен объем секвестрации мочевины в мышцах за счет действия вазопрессоров, уменьшающих кровоток в коже и мышечной ткани, где накапливается значительный объем мочевины. Сопутствующая инфузионная терапия снижает уровень мочевины за счет разведения крови и также может уменьшать эффективность диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на продленные или гибридные процедуры.

Продленные процедуры гемодиализа:

▶ преимущества:

- более физиологичны в плане восстановления гомеостаза и воле-мического статуса;
- наиболее эффективны при нестабильной гемодинамике;

▶ недостатки:

- сокращают пропускную способность диализной аппаратуры;
- требуют больших доз антикоагулянтов;
- требуют постоянного контроля со стороны медперсонала;
- имеют существенно более высокую стоимость.

Перитонеальный диализ также может использоваться при ОПП:

▶ преимущества:

- простота;
- доступность;
- отсутствие необходимости применения антикоагулянтов;

▶ недостатки:

- относительно невысокие клиренсы уремических токсинов;
- труднорегулируемая ультрафильтрация;

- зависимость от объема брюшины;
- риск перитонита.

Применение любых методик ЗПТ, кроме перитонеального диализа, требует введения антикоагулянтов. Антикоагулянтная терапия при ЗПТ необходима для профилактики тромбирования диализатора (потеря крови в тромбированном диализаторе) и/или снижения проницаемости мембраны. Однако эти положительные эффекты необходимо сопоставлять с риском кровотечений. При назначении антикоагулянтов необходимо учитывать следующие показатели:

- ▶ возраст старше 65 лет;
- ▶ наличие кровотечений ЖКТ в анамнезе;
- ▶ наличие цирроза печени;
- ▶ злоупотребление алкоголем;
- ▶ прием лекарственных препаратов, способствующих язвообразованию в слизистой ЖКТ или снижающих свертывающую способность крови;
- ▶ тромбоцитопения;
- ▶ МНО более 2,0.

У большинства пациентов с ОПП удастся восстановить функции почек до уровня, когда ЗПТ не требуется.

Рекомендуется завершать проведение процедур ЗПТ при достижении следующих показателей:

- ▶ диурез более 0,5 мл/кг в час при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и центральном венозном давлении не выше 15 мм вод.ст.;
- ▶ концентрация калия в сыворотке крови не выше 6,0 ммоль/л;
- ▶ отсутствие тяжелого метаболического ацидоза;
- ▶ концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

Профилактика

Профилактика ОПП должна быть основана на своевременном выявлении, минимизации или устранении факторов риска и ассоциированных состояний. Пациентам с повышенным риском развития ОПП показана консультация нефролога.

У каждого пациента из группы риска по ОПП (см. табл. 8.6) в истории болезни необходимо ежедневно отмечать показатели водного баланса:

- ▶ объем выпитой и введенной жидкости;
- ▶ суточный диурез;

- ▶ наличие и характер стула;
- ▶ массу тела натошак один раз — утром;
- ▶ объем терапии диуретиками.

Общее профилактическое мероприятие — восстановление волемического статуса путем введения кристаллоидов. У пациентов отделений интенсивной терапии нужно дополнительно контролировать центральное венозное давление в пределах 8–12 мм вод.ст. При негативном водном балансе в первую очередь должны быть повторно рассмотрены необходимость и объем диуретической терапии.

Профилактика контраст-индуцированного острого почечного повреждения

У пациентов с наличием факторов риска контраст-индуцированного ОПП следует:

- ▶ проводить профилактику путем назначения:
 - инфузий изотонических растворов натрия хлорида или натрия бикарбоната;
 - умеренных доз N-ацетилцистеина;
- ▶ предупреждать развитие анафилактических реакций.

В настоящее время нет сомнений в том, что профилактика контраст-индуцированного ОПП в группах пациентов с наличием факторов риска может существенно снизить частоту его развития. Оптимальным считают применение инфузий изотонических растворов кристаллоидов (натрия хлорида или натрия бикарбоната) до и после рентгеноконтрастной процедуры. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики:

- ▶ 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры;
- ▶ 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры.

Также для профилактики контраст-индуцированного ОПП возможно применение умеренных доз N-ацетилцистеина. Наиболее распространенным режимом в настоящее время считают применение внутрь 600 мг 2 раза за сутки до выполнения и впервые сутки после введения рентгеноконтрастного средства.

Для уменьшения риска развития анафилактикоидных реакций следует применять премедикацию:

- ▶ антигистаминные препараты;
- ▶ глюкокортикоиды;
- ▶ адреномиметики и др.

В частности, существует следующая схема:

- ▶ за 12 ч до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона внутрь;
- ▶ за 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона и 300 мг циметидина или 150 мг ранитидина внутрь;
- ▶ непосредственно перед процедурой ввести внутривенно 50 мг дифенгидрамина (Димедрол*); в качестве альтернативы можно назначить дифенгидрамин внутрь в той же дозе за 2 ч до исследования.

Другой подход заключается в том, что непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту внутривенно болюсом вводят:

- ▶ преднизолон 30–60 мг (или эквивалентную дозу любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов);
- ▶ 20–40 мг хлоропирамина (Супрастина*) 1,0–2,0 мл или 2 мг клемастина (Тавегила*) — 2,0 мл;
- ▶ 10 мл 10% раствора кальция глюконата.

Важную роль в профилактике контраст-индуцированного ОПП играют:

- ▶ использование современных низко- или изоосмолярных контрастов;
- ▶ минимизация дозы рентгеноконтрастного агента.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятия острое повреждение почек.
2. Перечислите основные факторы риска при ОПП.
3. Назовите группы причин развития ОПП и охарактеризуйте их.
4. Назовите основные патогенетические механизмы развития ОПП.
5. Какова клиническая картина ОПП?
6. Назовите стадии ОПП и охарактеризуйте их.
7. Что в себя включает субъективное и объективное обследование больного при ОПП?
8. Составьте перечень лабораторно-инструментальных методов исследования ОПП и обоснуйте их необходимость.
9. Приведите классификацию биомаркеров ОПП.
10. Проведите дифференциальную диагностику ОПП и ХБП.
11. Назовите возможные ренальные и экстраренальные осложнения ОПП.

12. Каковы принципы лечения ОПП?
13. Перечислите абсолютные и относительные показания для заместительной почечной терапии при ОПП.
14. Охарактеризуйте методы заместительной почечной терапии, применяемые при ОПП.
15. В чем заключается профилактика ОПП?
16. Какова профилактика развития контраст-индуцированного ОПП?

Тема 9

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Данные этой главы включают национальные рекомендации по хронической болезни почек: основные положения, определение, диагностику, скрининг, подходы к профилактике и лечению, разработанные под руководством Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2012; Клинические рекомендации по нефрологии, 2016).

Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 мес или более независимо от диагноза. Этот собирательный термин, который также допустимо использовать в качестве отдельного диагноза, предложен Национальным почечным фондом США в 2002 г.

ХБП — наднозологическое, в большей степени синдромное понятие, ориентируясь на которое можно не только описать почечную функцию, но и оценить риск ее необратимого ухудшения и рационально спланировать лечебные мероприятия.

Современные критерии ХБП (K/DOQI, 2016)

- ▶ Повреждение почек в течение 3 мес и более, определяемое как структурные или функциональные нарушения (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или отсутствием снижения СКФ.
- ▶ Скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл в минуту/1,73 м² в течение 3 мес и более с наличием или без признаков повреждения почек.

Любой из этих двух критериев позволяет поставить диагноз ХБП.

Факторы риска ХБП представлены на рис. 9.1, в табл. 9.1.



Рис. 9.1. Факторы риска хронической болезни почек

Таблица 9.1. Классификация и характеристика основных факторов риска хронической болезни почек (Levey A.S. et al., 2005)

Типы	Определение	Описание
Факторы, повышающие восприимчивость	Увеличение восприимчивости почек к повреждению	Пожилой возраст, семейный анамнез по ХБП, снижение массы почечной паренхимы; низкая масса тела при рождении; расовые и этнические отличия; низкий уровень исходного образования
Факторы инициации	Вызывают непосредственное повреждение почек	Диабет; высокое АД; аутоиммунные болезни; системные инфекции; инфекции мочевого тракта; мочевиные камни; обструкция нижних мочевыводящих путей; лекарственная токсичность; наследственные болезни
Факторы прогрессирования	Способствуют прогрессированию повреждения почек после его возникновения и ускоряют темпы снижения почечной функции	Высокий уровень протеинурии; высокое АД; плохой контроль уровня гликемии при СД; дислипидемия, курение
Факторы терминальной стадии ХБП	Увеличение сопутствующей заболеваемости и смертности при ТПН	Низкая доза диализа (Kt/V); временный сосудистый доступ; низкий уровень альбумина; высокий уровень фосфора; позднее обращение

Факторы риска, немодифицируемые и модифицируемые, подразделяют на:

- ▶ факторы развития;
- ▶ факторы прогрессирования ХБП (табл. 9.2, 9.3).

Таблица 9.2. Факторы риска развития хронической болезни почек

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст	Сахарный диабет
Мужской пол	Артериальная гипертензия
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Аутоиммунные болезни
Расовые и этнические особенности	Хроническое воспаление/системные инфекции
Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Инфекции и конкременты мочевых путей. Обструкция нижних мочевых путей. Лекарственная токсичность. Высокое потребление белка. Дислипидемия. Табакокурение.

Окончание табл. 9.2

Немодифицируемые	Модифицируемые
	Ожирение/метаболический синдром. Гипергомоцистеинемия. Беременность

Таблица 9.3. Факторы прогрессирования хронической болезни почек

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст	Персистирующая активность основного патологического процесса
Мужской пол	Высокие уровни системного АД, протеинурии
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Плохой метаболический контроль сахарного диабета
Расовые и этнические особенности	Ожирение / метаболический синдром. Дислиппротеидемия. Табакокурение. Анемия. Метаболический ацидоз. Беременность. Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз). Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей

Классификация хронической болезни почек (K/DOQI, 2016)

По величине СКФ выделяют 5 стадий хронической болезни почек (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Стадии хронической болезни почек (KDIGO, 2013)

Стадии по СКФ, описание и границы (мл в минуту/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	C1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60–89
	C3a	Умеренно сниженная	45–59
	C3b	Существенно сниженная	30–44
	C4	Резко сниженная	15–29
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят за нижнюю границу нормы. Значение СКФ <60 мл/мин (для диагностики хронической болезни почек) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

Таким образом, термин «почечная недостаточность» употребляется, когда речь идет о терминальной стадии хронического заболевания почек.

Если признаков повреждения почек нет, а СКФ находится в диапазоне 60–89 мл/мин, стадия ХБП не устанавливается. Данное состояние оценивается как снижение СКФ, что обязательно отражают в диагнозе.

У пожилых лиц (60 лет и старше) показатели СКФ в пределах 60–89 мл/мин без инициирующих факторов риска ХБП расценивают как возрастную норму.

Хроническая болезнь почек кодируется в МКБ-10 рубрикой N18.

- ▶ N18.1 — Хроническая болезнь почек, стадия 1.
- ▶ N18.2 — Хроническая болезнь почек, стадия 2 и т.д.

Диагностика

Опрос и физикальное обследование на ранних стадиях ХБП малоинформативны — диагностика в этот период целиком основана на инструментальных исследованиях и лабораторных тестах.

Маркеры повреждения почек

Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые связаны с наличием патологического процесса в почечной ткани (табл. 9.5).

Трехмесячное ограничение (критерий «стойкости») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса.

Таблица 9.5. Основные маркеры повреждения почек, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек

Маркер	Замечания
Альбуминурия/протеинурия	Стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут (10 мг альбумина/г креатинина) — см. рекомендации
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения почек при визуализирующих методах исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.

Окончание табл. 9.5

Маркер	Замечания
Изменения состава крови и мочи	Изменения концентрации электролитов в сыворотке крови и моче, нарушения кислотно-основного состояния и др. В том числе характерные для «синдрома канальцевой дисфункции» (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Бартера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и др.)
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл в минуту / 1,73 м ²	При отсутствии других маркеров повреждения почек
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии	Должны приниматься во внимание изменения, несомненно указывающие на хронизацию процесса (склеротические изменения почек, изменения мембран и др.)

ХБП — понятие наднозологическое и в то же время не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почках, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания при повреждениях органа разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

К лабораторным маркерам относят:

- ▶ снижение относительной плотности мочи;
- ▶ протеинурию;
- ▶ гематурию;
- ▶ лейкоцитурию;
- ▶ цилиндурию.

Снижение относительной плотности мочи отражает состояние концентрационной функции почек (канальцев). Данный метод вообще можно использовать в качестве скрининга для определения заболеваний почек при массовых осмотрах населения. Для поражения канальцев почек характерны изостенурия и гипостенурия, в то время как значения относительной плотности мочи 1018 и выше исключают его.

Протеинурия также является ранним и чувствительным маркером повреждения почек. При этом основным белком мочи, как правило, является альбумин. Учитывая, что протеинурия наряду со снижением относительной плотности мочи является самым неблагоприятным про-

гностическим компонентом нефротического синдрома, ее выявлению уделяют огромное значение.

Визуальные маркеры повреждения почек определяются при инструментальном исследовании:

- ▶ ультразвуковом исследовании;
- ▶ компьютерной томографии;
- ▶ изотопной сцинтиграфии;
- ▶ контрастной урографии.

Существенное значение придают уменьшению размеров почек (в отличие от острой почечной недостаточности, при которой размеры почек увеличены).

Оценка функции почек

Скорость клубочковой фильтрации. Суммарную функцию почек оценивают по СКФ, которая показывает, какой объем крови в миллилитрах может быть полностью очищен от креатинина за минуту.

Снижение СКФ в динамике четко отражает уменьшение числа действующих нефронов. Причем скорость снижения СКФ у каждого больного практически постоянна (при отсутствии дополнительных факторов прогрессирования). Рассчитав эту скорость по нескольким измерениям, можно заранее определить время начала гемодиализа.

Скорость клубочковой фильтрации является гораздо более чувствительным показателем функционального состояния почек, чем сывороточный креатинин или мочевины. Уровень мочевины не соответствует степени тяжести ХБП, поэтому от этого параметра отказались. Диагностическую ценность уровня креатинина существенно снижает его зависимость от многих параметров:

- ▶ мышечной массы (у женщин уровень креатинина на 15% ниже, чем у мужчин);
- ▶ диеты (у вегетарианцев он также ниже);
- ▶ приема некоторых лекарств и пр.

Оценить скорость клубочковой фильтрации можно:

- ▶ при помощи расчетных формул;
- ▶ путем определения клиренса креатинина.

Клиренс креатинина — способность почек выводить его из плазмы. Для исследования собирают мочу за определенный промежуток времени (2, 6, 12 или 24 ч) и по меньшей мере однократно берут кровь из вены. Оценка СКФ по клиренсу креатинина более точная, чем расчетная формула, в начальных стадиях ХБП.

Расчетные формулы оценки СКФ представлены в табл. 9.6. Сегодня широкое распространение получили простые расчетные методы оценки СКФ (формула Кокрофта–Голта, формула MDRD и др.), которым отдают предпочтение перед пробой Реберга–Тареева.

Считается, что формула MDRD точнее и надежнее оценивает скорость клубочковой фильтрации (особенно на 3–4-й стадии ХБП), чем формула Кокрофта–Голта.

Ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ неприемлемо:

- ▶ нестандартные размеры тела (например, у пациентов с ампутированными конечностями);
- ▶ выраженные истощение или ожирение (ИМТ менее 15 и более 40 кг/м²);
- ▶ беременность;
- ▶ заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
- ▶ параплегия и квадриплегия;
- ▶ вегетарианская диета;
- ▶ быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы);
- ▶ предстоящее назначение нефротоксичных препаратов;
- ▶ решение вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- ▶ наличие почечного трансплантата.

При таких обстоятельствах необходимо воспользоваться как минимум стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева) или другими клиренсовыми методами (обычно плазматическими или почечными клиренсами комплексонов или рентгеновских контрастов).

Формулы MDRD, Кокрофта–Галта, СКD-EPI, MCQ неприменимы у детей.

Таблица 9.6. Расчетные формулы оценки скорости клубочковой фильтрации

Метод расчета	Формула
Кокрофта–Голта	$1,228 \times [140 - \text{возраст}] \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)} \div \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$
MDRD	$32,788 \times [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1,154} \times \text{возраст} - 0,203 \times 0,742 \text{ (для женщин)}$
Модификация формулы Кокрофта–Голта (Федеральная)	$[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{масса тела (кг)} \times 10,05 \text{ (для женщин)} \div \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$

Окончание табл. 9.6

Метод расчета	Формула
программа по сахарному диабету США)	$[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{масса тела (кг)} \times 10,23$ (для мужчин) \div креатинин плазмы (мкмоль/л)
Приблизительный расчет скорости клубочковой фильтрации	$[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{масса тела (кг)} \div$ креатинин плазмы (мкмоль/л). Для мужчин полученное значение умножают на 1,2
Формула Шварца (для расчета скорости клубочковой фильтрации у детей)	$0,0484 \times \text{рост (см)} \div$ креатинин плазмы (ммоль/л). Для мальчиков старше 13 лет вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616

Исследование уровня альбуминурии/протеинурии. У каждого больного с ХБП следует выполнять исследование уровня альбуминурии/протеинурии, поскольку этот показатель имеет важное значение для:

- ▶ диагностики ХБП и оценки прогноза ее течения;
- ▶ риска сердечно-сосудистых осложнений;
- ▶ выбора тактики лечения.

Для оценки альбуминурии/протеинурии следует определять ее уровень в суточной моче или отношение альбумин/креатинин либо общий белок/креатинин в разовой, предпочтительно утренней порции мочи.

Исследование экскреции альбумина с мочой следует проводить при уровне протеинурии ниже 0,5 г/сут (или ее эквивалента по определению отношения общий белок/креатинин).

Альбуминурия/протеинурия в концепции ХБП-K/DOQI рассматривается как маркер дисфункции почек. Однако физиологическое и клиническое значение этого показателя, конечно же, более широкое. Данный признак отражает, по крайней мере, следующие патофизиологические сдвиги:

- ▶ повышение проницаемости клеточных мембран (размер—селективность, заряд—селективность);
- ▶ изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах;
- ▶ повышение гемодинамической нагрузки на клубочек;
- ▶ наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции;
- ▶ выраженность склерозирования гломерул и фиброзирования интерстиция почек вследствие нарушений процессов транспорта белка в клубочках и канальцах с последующей активацией экспрессии профибротических цитокинов.

Учитывая все это, альбуминурию можно и нужно считать кардинальной интегральной характеристикой ХБП, а не только ее «маркером» (табл. 9.7).

Таблица 9.7. Определение альбуминурии и протеинурии

Метод определения	Норма	Микроальбуминемия	Альбуминурия или клиническая протеинурия
Протеинурия			
Суточная экскреция	Менее 300 мг/сут		Свыше 300 мг/сут
Тест-полоски	Менее 30 мг/дл		Свыше 30 мг/дл
Отношение белок/креатинин	Менее 200 мг/г		200 мг/г
Альбуминурия			
Суточная экскреция	Менее 30 мг/сут	30–300 мг/сут	Свыше 300 мг/сут
Тестовые полоски	Менее 3 мг/дл	Свыше 3 мг/дл	
Отношение альбумин/креатинин: для мужчин для женщин	Менее 17 мг/г Менее 25 мг/г	17–250 мг/г 25–355 мг/г	Свыше 250 мг/г Свыше 355 мг/г

Примечания.

1. Использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин. Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, микроальбуминурией и протеинурией 30 и 300 мг/г независимо от пола.
2. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ определяют диагностические значения микроальбуминурии как суточную экскрецию альбумина с мочой 30–300 мг/сут или отношение альбумин/креатинин в произвольной порции мочи >22 мг/г у мужчин и >31 мг/г у женщин.

Каждую стадию ХБП следует индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии; для случаев заместительной почечной терапии следует указывать ее вид — диализ (Д) и трансплантация (Т).

Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня мочевого экскреции альбумина в любом диапазоне СКФ. В табл. 9.8 представлена модификация стратификации мочевого экскреции альбумина, предложенная KDIGO.

Таблица 9.8. Индексация альбуминурии/протеинурии

Индексация, описание и границы (альбумин, мг/креатинин, г)				
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10–20	30–299	300–1999*	>2000**

* Соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г; ** соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.

У больных с A3–A4, что соответствует протеинурии $\geq 0,5$ г/сут, для оценки тяжести поражения почек вместо исследования альбуминурии можно использовать определение общего белка в суточной моче (суточная протеинурия) или соотношение общий белок/креатинин в утренней порции мочи. Очевидно, что у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом или перитонеальным диализом, необходимости в индексации альбуминурии/протеинурии нет.

Скрининг пациентов для выявления нарушения функций почек

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития необходимо рассчитать СКФ по формуле MDRD и определить отношение альбумин/креатинин в моче. Для пациентов с установленной ИБС, хронической сердечной недостаточностью, с факторами риска развития ХБП и ССЗ (АГ, СД) рекомендуется обязательная оценка обоих показателей. При выявлении патологического значения хотя бы одного из показателей необходимо повторить исследование через 3 мес. ХБП диагностируется при подтверждении патологического значения хотя бы одного из них.

Алгоритм выявления нарушения функций почек

- ▶ Определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле MDRD. Если расчетная СКФ менее 60 мл в минуту/ $1,73 \text{ м}^2$, повторить исследование через 3 мес или ранее.
- ▶ В случайной порции мочи определить отношение альбумин/креатинин. Если оно более 17 мг/г у мужчин или 25 мг/г у женщин, повторить исследование через 3 мес или ранее.
- ▶ Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.
- ▶ Если значения СКФ ниже 60 мл в минуту / $1,73 \text{ м}^2$ и/или соотношение альбумин/креатинин более 17 мг/г у мужчин или 25 мг/г у женщин сохраняются по крайней мере 3 мес:
 - диагностируют ХБП;
 - показано лечение в соответствии с рекомендациями.

- ▶ Если оба исследования отрицательные, их следует повторять ежегодно.
- ▶ Пациента следует направить к нефрологу, если:
 - СКФ ниже 30 мл в минуту/1,73 м² или быстро снижается;
 - соотношение альбумин/креатинин выше 250 мг/г у мужчин или 355 мг/г у женщин.

План обследования для выявления повреждения почек

У пациентов с ХБП следует оценить наличие повреждения почек. Микроальбуминурия/протеинурия являются чувствительными показателями патологии клубочкового аппарата почек. Для выявления других типов ХБП необходимо исследовать осадок мочи (возможно, тест-полосками на эритроциты и лейкоциты) и выполнить визуализирующие исследования:

- ▶ УЗИ;
- ▶ внутривенную урографию;
- ▶ КТ;
- ▶ МРТ;
- ▶ радиоизотопную ренографию.

Общий анализ мочи и УЗИ почек — информативные неинвазивные методы для определения повреждения почек.

Объем и направленность лечебно-диагностических мероприятий у больных с ХБП зависит от степени выраженности снижения функции почек (стадии ХБП) (рис. 9.2).

Общие подходы к первичной и вторичной профилактике ХБП представлены в табл. 9.9.

Несмотря на то что большую часть случаев ХБП в популяции представляют вторичные нефропатии (при сахарном диабете, артериальной гипертензии, атеросклерозе, системных заболеваниях соединительной ткани и др.), данные пациенты нуждаются в совместном ведении соответствующим специалистом (эндокринологом, кардиологом, ревматологом и т.д.) и нефрологом. К ведению пациентов с урологическими заболеваниями также должен привлекаться нефролог, если выявлены даже начальные признаки ухудшения функции почек.

Обязательные показания к регулярным обследованиям для исключения хронической болезни почек

- ▶ Сахарный диабет;
- ▶ артериальная гипертензия;

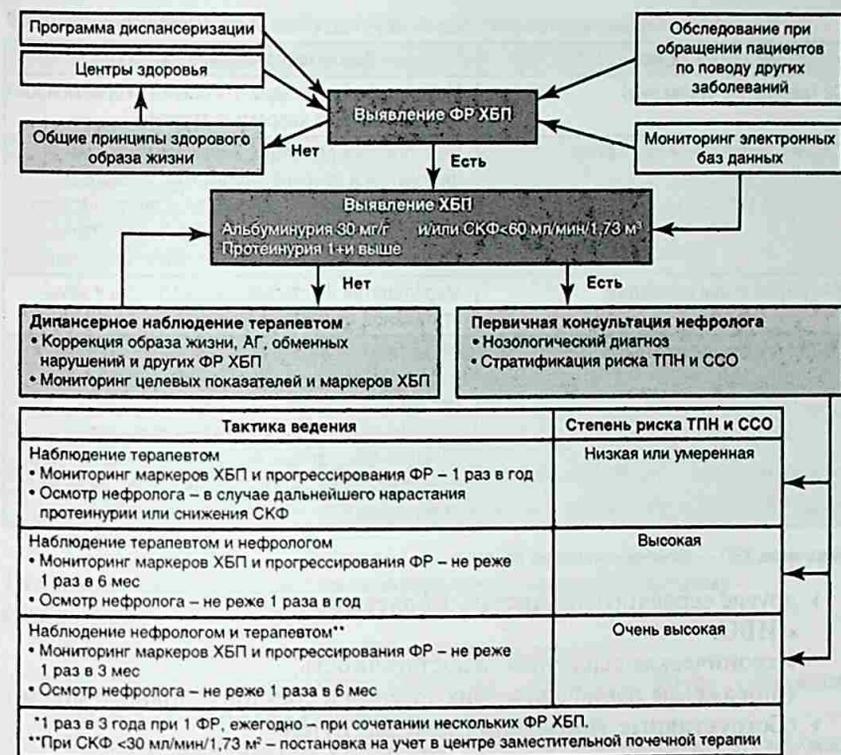


Рис. 9.2. Система выявления и тактика ведения больных с хронической болезнью почек

Таблица 9.9. Направленность практических мероприятий по профилактике хронической болезни почек в зависимости от ее стадии

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития
G1 (нормальная функция)	Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания почек. Коррекция общих патогенетических факторов риска ХБП с целью замедления темпов ее прогрессирования. Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии. Контроль факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений

Окончание табл. 9.9

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
C2 (начальное снижение)	Мероприятия по стадии 1 + оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
C3 а и б (умеренное снижение)	Мероприятия по стадии 2 + выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (анемия, дизэлектrolитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, белково-энергетическая недостаточность)
C4 (выраженное снижение)	Мероприятия по стадии 3 + подготовка к заместительной почечной терапии
C5 (почечная недостаточность)	Заместительная почечная терапия (по показаниям) + выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (анемии, нарушений водно-электролитного, кальций-фосфатного баланса, ацидоза, гипергомоцистеинемии, белково-энергетической недостаточности)

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

- ▶ другие сердечно-сосудистые заболевания:
 - ИБС;
 - хроническая сердечная недостаточность;
 - поражение периферических артерий и сосудов головного мозга;
- ▶ обструктивные заболевания мочевых путей:
 - мочекаменная болезнь;
 - аномалии мочевых путей;
 - заболевания простаты;
 - нейрогенный мочевой пузырь;
- ▶ аутоиммунные и инфекционные системные заболевания:
 - системная красная волчанка;
 - васкулиты;
 - ревматоидный артрит;
 - подострый инфекционный эндокардит;
 - HBV, HCV;
 - ВИЧ-инфекция;
- ▶ болезни нервной системы и суставов, требующие регулярного приема анальгетиков и НПВП;
- ▶ случаи терминальной почечной недостаточности или наследственные заболевания почек в семейном анамнезе;
- ▶ случайное выявление гематурии или протеинурии в прошлом.

Основные показания к амбулаторной консультации нефрологом

Впервые выявленные и подтвержденные при повторном исследовании:

- ▶ протеинурия;
- ▶ альбуминурия ≥ 30 мг/сут;
- ▶ гематурия;
- ▶ снижение СКФ до уровня менее 60 мл в минуту/1,73 м²;
- ▶ повышение уровня креатинина или мочевины крови;
- ▶ артериальная гипертензия, впервые выявленная в возрасте моложе 40 или старше 60 лет;
- ▶ резистентная к лечению артериальная гипертензия;
- ▶ нарушение концентрационной функции почек, канальцевые нарушения (никтурия, полиурия, стойкая депрессия удельного веса мочи, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови);
- ▶ признаки синдрома Фанкони, других тубулопатий, резистентного рахита у ребенка, особенно в сочетании с нарушением физического развития.

Основные показания к специализированному нефрологическому стационарному обследованию

- ▶ Олигурия (диурез менее 500 мл/сут), анурия.
- ▶ Быстро прогрессирующее снижение функции почек (удвоение уровня креатинина крови менее чем за 2 мес).
- ▶ Впервые выявленное снижение СКФ до уровня ниже 30 мл/мин или уровень креатинина крови ≥ 250 мкмоль/л для мужчин и ≥ 200 мкмоль/л для женщин.
- ▶ Нефротический синдром (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия).
- ▶ Впервые выявленный выраженный мочевого синдром (протеинурия более 1 г/сут).

Основные задачи нефрологического обследования

- ▶ Установить нозологический диагноз.
- ▶ Уточнить стадию ХБП.
- ▶ Выявить осложнения ХБП.
- ▶ Выявить сопутствующие заболевания.
- ▶ Исследовать возможные факторы риска прогрессирования ХБП.
- ▶ Оценить общий и почечный прогноз, скорость дальнейшего прогрессирования ХБП.

- ▶ Выявить больных с ближайшей угрозой ТПН для постановки на учет в диализном центре.
- ▶ Разработать тактику этиотропной, патогенетической и нефропротективной терапии.
- ▶ Предоставить больному рекомендации по диете и образу жизни с целью снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистого риска.
- ▶ Определить частоту дальнейших обследований терапевтом и нефрологом.

Понятие ХБП более универсальное (охватывает все стадии заболеваний почек, включая начальные) и в большей степени соответствует задачам профилактики и нефропротекции, чем старый термин «хроническая почечная недостаточность». Разработка концепции ХБП означает смещение акцентов с терминальной стадии на ранние, обеспечивает преемственность ведения пациента. Раньше не было единых подходов к исследованию функции и оценки тяжести ее нарушения. Терминологическая нечеткость, разночтения, неоднозначное понимание таких определений, как *chronic renal failure*, *renal insufficiency*, *endstage renal disease*, не давало возможности врачам в разных странах и центрах говорить на одном языке, сопоставлять эпидемиологические данные, стандарты лечения и рекомендации.

В России также не было единой классификации ХПН. В 1972 г. Е.М. Тареев предложил делить ХПН на 2 стадии:

- ▶ период компенсации («додиализная», консервативная стадия), когда больные сохраняют удовлетворительное самочувствие и работоспособность, проводится консервативное лечение, направленное на торможение прогрессирования заболевания;
- ▶ терминальную фазу (ТПН), когда быстро нарастают симптомы уремической интоксикации, усугубляются анемия, артериальная гипертензия и требуется проведение заместительной почечной терапии.

В последующем эта классификация была модифицирована, было предложено выделять 3 стадии ХПН (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999):

- ▶ **начальную** стадию (СКФ 40–60 мл/мин, клинические проявления могут отсутствовать, возможны полиурия, анемия, у 40–50% — артериальная гипертензия);
- ▶ **консервативную** стадию (СКФ 15–40 мл/мин, клинические проявления — слабость, полиурия, артериальная гипертензия, анемия, эффективно консервативное лечение);

- ▶ терминальную стадию (СКФ ниже 15 мл/мин, клиническая картина уремической интоксикации, выражены нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, тяжелая анемия и артериальная гипертензия, необходима заместительная почечная терапия).

В классификации С.И. Рябова и соавт. выделялось в зависимости от уровня креатинина и СКФ 3 стадии ХПН (I — латентная, II — азотемическая и III — уремическая), каждая из которых делилась на подстадии А и Б:

- ▶ IA стадия — уровень креатинина до 0,13 ммоль/л, СКФ от нормальной до 50% должной;
- ▶ IB стадия — уровень креатинина до 0,13 ммоль/л, СКФ 50% должной;
- ▶ IIA стадия — уровень креатинина 0,14–0,44 ммоль/л, СКФ 20–50% должной;
- ▶ IIB стадия — уровень креатинина 0,45–0,71 ммоль/л, СКФ 10–20% должной;
- ▶ IIIA стадия — уровень креатинина 0,72–1,24 ммоль/л, СКФ 5–10% должной;
- ▶ IIIB стадия — уровень креатинина $\geq 1,25$ ммоль/л, СКФ ниже 5% должной.

М.Я. Ратнер и соавт. (1977) предлагали оценивать выраженность ХПН по уровню креатинина крови:

- ▶ I степень ХПН — 170–440 мкмоль/л;
- ▶ II степень — 441–880 мкмоль/л;
- ▶ III степень — 881–1320 мкмоль/л;
- ▶ IV степень — выше 1320 мкмоль/л.

Н.А. Лопаткин и соавт. выделяли 4 стадии ХПН на основании уровня СКФ, осмолярности мочи и клинико-лабораторных проявлений уремии:

- ▶ I — латентная ХПН — СКФ снижена до 50–60 мл/мин, креатинин, уровень мочевины в крови не повышены, осмолярность 400–500 мосм/л;
- ▶ II — компенсированная ХПН — СКФ снижена до 30 мл/мин, осмолярность снижена до 350 мосм/л, диурез увеличен до 2–2,5 л/сут, креатинин и мочевина не повышены;
- ▶ III — интермиттирующая стадия ХПН — СКФ снижена до 25 мл/мин и менее, креатинин повышен до 0,2–0,35 ммоль/л, мочевина — до 13–16 ммоль/л, возможны нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса;

- ▶ IV — терминальная ХПН — СКФ снижена до 15 мл/мин и менее, мочевины увеличена до 25 ммоль/л, выраженные нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, необходима заместительная почечная терапия. Терминальную ХПН предложено дополнительно разделять на 3 периода клинического течения.

Таким образом, для определения ХПН в разных классификациях используются разные критерии, иногда сразу несколько (креатинин, мочевины, показатели водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса), что делает это понятие нечетким, затрудняет диагностику, делает заключения разных нефрологических школ и центров несопоставимыми.

Отличие классификации ХБП не только в том, что она шире понятия ХПН и включает в себя ранние стадии заболевания, когда имеются признаки повреждения почек, но сохранна функция. В отличие от старых классификаций ХПН, за основу взят только один показатель функции почек — скорость клубочковой фильтрации (креатинин и мочевины крови имеют теперь только вспомогательное значение), что значительно ее упрощает, делает удобной и более надежной, легко применимой врачами, не имеющими специальной подготовки по нефрологии.

Классификация ХБП распространяется также на больных, получающих заместительную почечную терапию — диализ или трансплантацию почки. Учитывая, что стандартный диализ обеспечивает умеренную по сравнению со здоровыми почками степень очистки крови от азотистых шлаков (на уровне, соответствующем СКФ менее 15 л/мин), все диализные больные относятся к 5-й стадии ХБП. Для обозначения в диагнозе лечения гемо- или перитонеальным диализом к цифре 5 добавляется буква «Д» (диализ). У больного с пересаженной почкой при хорошей работе трансплантата СКФ может быть абсолютно нормальной. В связи с этим, так же как для собственных почек, так и для трансплантированной, выделяют 5 стадий болезни, соответствующих СКФ (мл в минуту/1,73 м²):

- ▶ ≥90;
- ▶ 60–89;
- ▶ 30–59;
- ▶ 15–29;
- ▶ менее 15.

После цифры, отражающей стадии ХБП, добавляют букву «Т» (то есть трансплантированная почка).

Примеры формулировок клинического диагноза при хронической болезни почек

- ▶ Хронический гломерулонефрит смешанного типа (нефротический синдром, артериальная гипертензия), морфологически — фокально-сегментарный гломерулосклероз, с умеренным снижением функции, ХБП-3А (ХПН I).
- ▶ Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая нефропатия. Протеинурия. ХБП-3А.
- ▶ Хронический интерстициальный нефрит (аналгетическая нефропатия), терминальная почечная недостаточность. Лечение гемодиализом с 2007 г. ХБП-5: Д.
- ▶ Хронический гломерулонефрит гематурического типа (IgA-нефропатия, биопсия почки в 01/1996) в стадии терминальной почечной недостаточности. Лечение гемодиализом с 02/2004. Аллотрансплантация почки в 04/2006. Хроническая трансплантационная нефропатия. ХБП-4: Т.

При временной неопределенности конкретных причин повреждения почек, а также при невозможности уточнения этиологического диагноза употребляется только термин «ХБП» с указанием стадии, что позволяет оценить текущий прогноз заболевания и объем лечебных мероприятий.

Механизмы прогрессирования хронической болезни почек

Прогрессирование ХБП схематично представлено на рис. 9.3, 9.4.

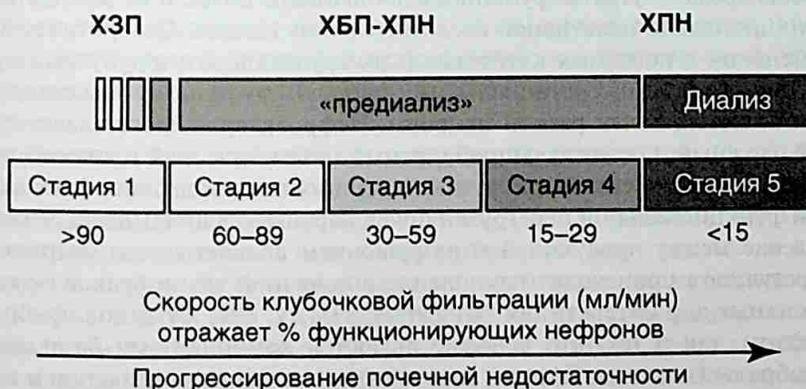


Рис. 9.3. Прогрессирование хронической болезни почек

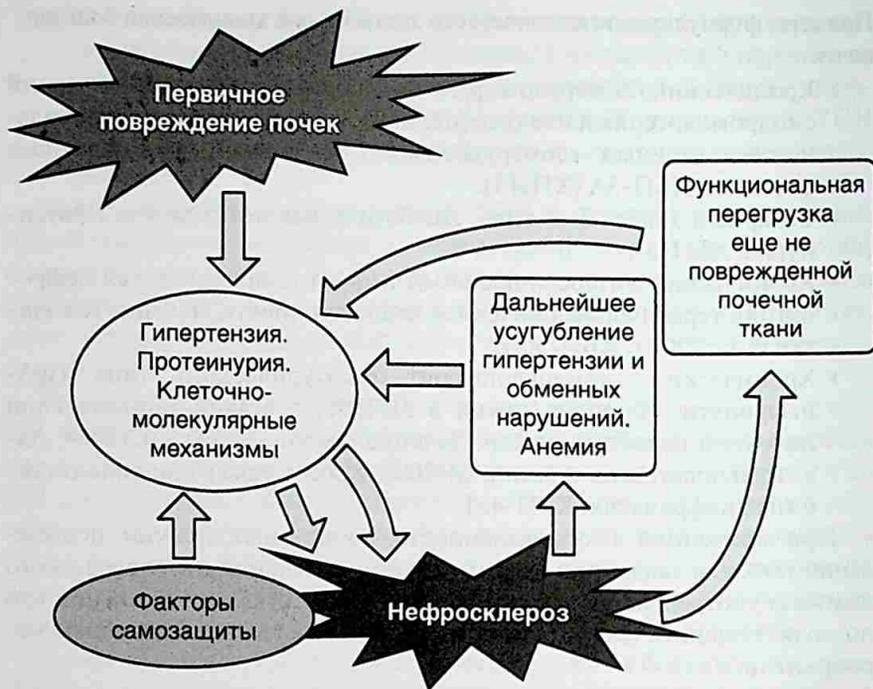


Рис. 9.4. Патогенез прогрессирования хронической болезни почек

Хроническая почечная недостаточность развивается в результате нефросклероза — утраты функциональной ткани почек и ее замещения функционально неактивной соединительной тканью. Склеротические изменения в почечных клубочках (гломерулосклероз) и тубулоинтерстиции (тубулоинтерстициальный фиброз) по-разному сочетаются при болезнях почек разной природы. Нефросклероз представляет собой сложный, потенциально обратимый патологический процесс, при котором под действием различных внешних повреждающих факторов или функциональной перегрузки почек нарушается динамическое равновесие между продукцией и разрушением внеклеточного матрикса. В результате происходит накопление в почечной ткани белков — как типичных для интерстиция (коллаген I, III, V, VII, XV типов, фибронектин), так и тех, что в норме являются компонентами базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин), а также протеогликанов и полисахаридов.

Существенные изменения претерпевает клеточный состав ткани почек:

- ▶ происходит гибель собственных почечных клеток:
 - некроз при острых токсических воздействиях и ишемии;
 - апоптоз или «программируемая смерть» при хронических повреждениях;
- ▶ отмечается активная миграция в место повреждения фагоцитов и фибробластов.

Меняются фенотип и функциональные свойства почечных клеток, которые:

- ▶ начинают активно синтезировать факторы адгезии, регулирующие миграцию клеток иммунной системы в поврежденную ткань;
- ▶ пролиферируют, сами приобретают свойства иммунокомпетентных клеток, вырабатывая провоспалительные цитокины;
- ▶ подобно фибробластам начинают синтезировать компоненты внеклеточного матрикса (так называемая трансдифференцировка).

Причины и механизмы, вызывающие поражение почек и активизирующие процессы межклеточных взаимодействий, которые приводят к развитию нефросклероза, многообразны.

Неблагоприятное влияние **артериальной гипертензии** на почки реализуется через нарушения почечной гемодинамики.

Расширение прегломерулярных почечных сосудов (от почечных артерий до приносящих артериол) под действием вазодилататоров (простагландины, кинины, эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота) приводит к гиперперфузии клубочков, вызывающей повреждение за счет деформации сдвигом (shear stress) клеток эндотелия, и способствует передаче системной артериальной гипертензии на клубочки с повышением в них гидростатического давления (клубочковая гипертензия).

Гиперперфузия клубочков сопровождается увеличением их объема, что вызывает механическое повреждение мезангия за счет его перерастяжения. Наблюдаются пролиферация мезангиальных клеток и повышенная выработка ими коллагеновых волокон, ведущая к гломерулосклерозу. Другим, еще более мощным механизмом повышения давления в клубочках является сужение выносящей артериолы под действием ангиотензина II. При активации этого механизма клубочковая гипертензия может развиться даже на фоне нормального системного АД.

Нарушение саморегуляции почечного кровотока развивается в ответ на локальную ишемию почечной ткани, наблюдается у больных сахарным диабетом, может возникать при иммунном повреждении почек. Важно подчеркнуть, что в условиях нарушенной регуляции почечного кровотока уровень АД, не выходящий за пределы общепопуляционной нормы (130/80–139/89 мм рт.ст.), может иметь негативные последствия, вызывая гемодинамическое поражение почек.

Ишемия — вид нарушений почечной гемодинамики, противоположный гиперперфузии, также вызывает поражение почечной ткани и развитие нефросклероза.

Сужение выносящей артериолы, кроме клубочковой гипертензии, вызывает также ишемию тубулоинтерстиция, для которого она является основным источником кровоснабжения (диффузная постгломерулярная ишемия). В отличие от других видов ишемии, она универсальна и играет важную роль у всех пациентов с ХБП, а не только при сосудистых нефропатиях.

Критическое уменьшение числа функционирующих нефронов вследствие их необратимой потери — пусковой фактор, вызывающий расстройство саморегуляции почечного кровотока при ХБП, независимо от природы заболевания почек:

- ▶ **абсолютная олиgoneфрония** [при выраженном нефросклерозе, после нефрэктомии и т.д. или временного выключения (например, при остром гломерулонефрите)];
- ▶ **относительная олиgoneфрония** — несоответствие числа действующих нефронов увеличенным потребностям организма (ожирение, беременность и др.) (рис. 9.5).

Перестройка почечного кровотока, связанная со стенозом выносящей артериолы и клубочковой гипертензией, происходит под влиянием РААС. В почках происходит локальный синтез не только ренина, но всех компонентов РААС — от ангиотензиногена до ангиотензина II. Активация ангиотензиновых рецепторов 1-го типа вызывает мощную вазоконстрикцию, повышение системного и клубочкового давления, уменьшение перфузии тубулоинтерстиция, однако этим далеко не ограничиваются почечные эффекты РААС. Снижение гидростатического давления в интерстиции и прямое действие ангиотензина II на тубулоциты приводят к повышению реабсорбции натрия.

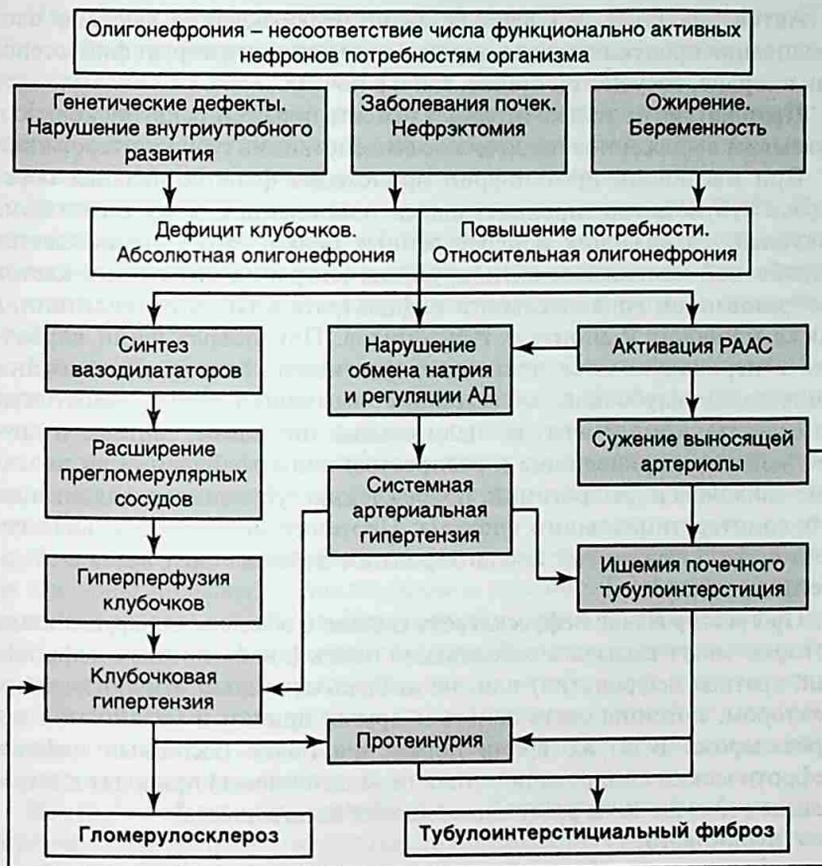


Рис. 9.5. Олигонефрония и ее гемодинамические последствия

Ангиотензин II:

- ▶ повышает проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков для белков;
- ▶ активирует выработку воспалительных цитокинов, клеточную пролиферацию и синтез профиброгенных факторов;
- ▶ стимулирует выработку ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), подавляющего процессы разрушения внеклеточного матрикса.

Активация РААС ускоряет развитие нефросклероза также за счет увеличения продукции альдостерона, который стимулирует фиброгенез как в сердце, сосудистой стенке, так и в почках.

Протеинурия не только отражает тяжесть поражения клубочков, но и оказывает выраженное токсическое воздействие на тубулоинтерстиций.

При массивной протеинурии происходит функциональная перегрузка тубулоцитов, проявляющаяся накоплением в их цитоплазме вакуолей, содержащих непереваренные белки. Это сопровождается выработкой хемокинов, активирующих миграцию иммунных клеток с образованием воспалительного инфильтрата в тубулоинтерстиции, а также приводит к апоптозу тубулоцитов. При повреждении клубочков в первичную мочу проникают фрагменты базальной мембраны капилляров клубочков, обладающие иммуногенностью, иммунные комплексы, комплемент, воспалительные цитокины, липиды и другие вещества, приводящие к распространению воспаления на почечные канальцы и интерстиций, повреждению тубулоцитов и активации тубулоинтерстициального фиброза. Протеинурия и артериальная гипертензия потенцируют неблагоприятное действие друг друга в отношении почек.

Прогрессирование нефросклероза связано с обменными нарушениями, которые могут вызывать заболевания почек (диабетическая нефропатия, уратная нефропатия) или, не являясь основным этиологическим фактором, потенцировать действие других причин и механизмов нефросклероза. В то же время поражения почек (активный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность) приводят к выраженным нарушениям различных видов обмена веществ:

- ▶ пуринового;
- ▶ липидного;
- ▶ фосфорно-кальциевого.

Неблагоприятные эффекты обменных нарушений в отношении почек реализуются как через прямое токсическое воздействие метаболитов на почечные структуры, так и опосредованно через расстройства почечной гемодинамики. Нарушения метаболизма не только вызывают и ускоряют развитие нефросклероза, но и приводят к сердечно-сосудистым осложнениям, ухудшая общий прогноз. Таким образом, ТПН связана с целым комплексом осложнений, каждое из которых вносит вклад в дальнейшее прогрессирование нефросклероза даже в случае полной ремиссии первичного заболевания почек.

Основной обмен. Часто отмечают гипотермию.

Нарушения водно-электролитного обмена. Изменения в работе K^+ - Na^+ -насоса приводят к внутриклеточному накоплению ионов натрия и дефициту ионов калия.

По мере прогрессирования ХБП происходит усиление экскреции воды каждым из оставшихся функционирующих нефронов, но за счет снижения концентрационной способности (изостенурия).

Гиперкалиемия — одно из самых опасных проявлений ТПН. При высокой гиперкалиемии (более 7 ммоль/л) мышечные и нервные клетки теряют способность к возбудимости, что ведет к параличам, поражению центральной нервной системы, АВ-блокаде, вплоть до остановки сердца.

Изменения кислотно-щелочного равновесия. В результате канальцевого транспорта водородных и бикарбонатных ионов почки принимают активное участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Тем не менее неизбежно наступает момент срыва суммарных компенсаторных возможностей буферных систем и развития метаболического ацидоза.

Изменения углеводного обмена. Содержание циркулирующего в крови инсулина повышено. Тем не менее в условиях ТПН часто нарушена толерантность к глюкозе. Нарушение толерантности к глюкозе при ТПН называют азотемическим псевдодиабетом; это явление не требует самостоятельного лечения. Изменения метаболизма жиров, гипертриглицеридемия, повышенные уровни липопротеина А и снижение содержания ЛПВП характерны для ТПН. В то же время содержание общего холестерина в крови остается в пределах нормы.

Изменения обмена кальция и фосфора. Концентрация фосфора в сыворотке крови начинает возрастать при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 25% нормального уровня. Фосфор способствует отложению кальция в костях, что вносит вклад в развитие гипокальциемии. Гипокальциемия стимулирует выработку паратормона, то есть развивается вторичный гиперпаратиреоз, а также почечная остеодистрофия (более часто у детей, чем у взрослых).

Артериальная гипертензия. Наиболее важные механизмы:

- ▶ задержка ионов натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови, накоплением ионов натрия в стенке сосуда с последующим отеком и повышением чувствительности к прессорным агентам;
- ▶ активация прессорных систем: ренин-ангиотензин-альдостерона, вазопрессина, системы катехоламинов;

- ▶ недостаточность почечных депрессорных систем (простагландинов, кининов); накопление ингибиторов синтетазы оксида азота и диоксиноподобных метаболитов, резистентность к инсулину.

Повышенный риск развития атеросклероза. Факторы риска атеросклероза в условиях ХПН: гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, длительная артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия.

Ослабление противоинфекционного иммунитета. Причинами его выступают следующие:

- ▶ снижение эффекторных функций фагоцитов;
- ▶ артериовенозные шунты: при гемодиализе при нарушении правил ухода за ними они становятся «входными воротами» инфекции.

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия фоновых заболеваний почек усиливает риск интеркуррентных инфекций.

Патоморфология

Морфологические изменения в почках однотипны, несмотря на разнообразие вызывающих это заболевание причин. В паренхиме преобладают фибропластические процессы: часть нефронов погибает и замещается соединительной тканью. Оставшиеся нефроны испытывают функциональную перегрузку.

Клиническая картина

Существуют следующие жалобы, позволяющие заподозрить заболевание почек и мочевых путей с нарушением функций:

- ▶ отеки стоп, голеней, лица;
- ▶ боли и дискомфорт в поясничной области;
- ▶ изменение вида мочи (красная, бурая, мутная, пенистая, содержащая «хлопья» и осадок);
- ▶ учащенные позывы на мочеиспускание, императивные позывы (трудно терпеть позыв, надо сразу бежать в туалет), затрудненное мочеиспускание («вялая струя»);
- ▶ уменьшение суточного количества мочи (менее 500 мл);
- ▶ полиурия, нарушение процесса концентрирования мочи почками ночью (регулярные позывы на мочеиспускание в ночные часы);
- ▶ постоянное чувство жажды;
- ▶ плохой аппетит, отвращение к мясной пище;
- ▶ общая слабость, недомогание;
- ▶ одышка, снижение переносимости нагрузок;

- ▶ повышение артериального давления, нередко сопровождающееся головными болями, головокружениями;
- ▶ боли за грудиной, сердцебиение или перебои в работе сердца;
- ▶ кожный зуд.

Все эти симптомы неспецифичны. Особая опасность хронической болезни почек, так же как и других, более известных «тихих убийц» — сахарного диабета и артериальной гипертензии, — состоит в том, что она может длительное время не вызывать никаких жалоб, которые побудили бы больного обратиться к врачу и начать лечение.

Изменения диуреза. Полиурия и никтурия — типичные особенности консервативной стадии при ХПН до развития терминальной, в которой отмечают олигурию с последующей анурией.

Изменения легких и сердечно-сосудистой системы

- ▶ **Застой крови в легких и их отек** при уремии могут наблюдаться при задержке жидкости. Рентгенологически выявляют застойные явления в корнях легких, имеющих форму «крыла бабочки». Эти изменения исчезают на фоне гемодиализа.
- ▶ **Плеврит** в рамках ХПН может быть сухим и экссудативным (полисерозит при уремии).
- ▶ **Артериальная гипертензия** часто сопутствует ХПН. Возможно развитие злокачественной артериальной гипертензии с энцефалопатией, судорожными припадками, ретинопатией.
- ▶ **Перикардит** при адекватном ведении больных ХПН отмечают редко. Клинические проявления перикардита неспецифичны. Отмечают как фибринозный, так и выпотной перикардит.
- ▶ **Поражение миокарда** возникает на фоне гиперкалиемии, дефицита витаминов, гиперпаратиреоза. При объективном исследовании удается обнаружить приглушенность тонов, «ритм галопа», систолический шум, расширение границ сердца, различные нарушения ритма.
- ▶ **Атеросклероз коронарных артерий и артерий головного мозга** при ХПН может иметь прогрессирующее течение.
- ▶ **Инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, аритмии** особенно часто наблюдают при инсулиннезависимом сахарном диабете в стадии ХПН.

Гематологические нарушения. Анемия при ХПН носит нормохромный нормоцитарный характер. Причины анемии:

- ▶ снижение выработки эритропоэтина в почках;
- ▶ воздействие уремических токсинов на костный мозг, то есть возможен апластический характер анемии;

- ▶ снижение продолжительности жизни эритроцитов в условиях уремии.

У больных, находящихся на гемодиализе, повышен риск развития кровотечений на фоне планового введения гепарина. Кроме того, плановый гемодиализ способствует «вымыванию» фолиевой, аскорбиновой кислот и витаминов группы В. Также при ХПН отмечают повышенную кровоточивость. При уремии происходит нарушение агрегационной функции тромбоцитов. Кроме того, с увеличением концентрации гуанидинянтарной кислоты в сыворотке крови происходит снижение активности тромбоцитарного фактора 3.

Изменения со стороны нервной системы. Дисфункция центральной нервной системы проявляется сонливостью или, наоборот, бессонницей. Отмечают утрату способности к концентрации внимания. В терминальной стадии возможны «порхающий» тремор, судороги, хорея, ступор и кома. Типично шумное ацидотическое дыхание (типа КуСС-мауля).

Периферическая нейропатия характеризуется преобладанием чувствительных поражений над двигательными; нижние конечности поражаются чаще, чем верхние, а дистальные отделы конечностей — чаще проксимальных.

Некоторые неврологические нарушения могут быть осложнениями гемодиализа.

Нарушения со стороны ЖКТ. Отсутствие аппетита, тошнота, рвота (а также зуд) — распространенные симптомы уремической интоксикации. Неприятный вкус во рту и аммиачный запах изо рта обусловлены расщеплением мочевины слюной до аммиака.

У каждого четвертого больного ХПН обнаруживают язвенную болезнь желудка. Среди возможных причин:

- ▶ колонизация *Helicobacter pylori*;
- ▶ гиперсекреция гастрилина;
- ▶ гиперпаратиреоз.

Часто наблюдают паротиты и стоматиты, связанные с вторичным инфицированием.

Больные, находящиеся на гемодиализе, составляют группу повышенного риска в отношении вирусного гепатита В и С.

Эндокринные расстройства. Развиваются уремический псевдодиабет и вторичный гиперпаратиреоз. Часто отмечают аменорею. У подростков нередко происходит нарушение процессов роста и полового созревания.

Изменения кожи. Кожа сухая, бледная, с желтым оттенком, обусловленным задержкой урохромов. На коже обнаруживают геморрагические изменения (петехии, экхимозы), расчесы при зуде. При прогрессировании ХПН в терминальной стадии концентрация мочевины в поте может достигать таких высоких значений, что на поверхности кожи остается так называемый «уремический иней».

Изменения со стороны костной системы обусловлены вторичным гиперпаратиреозом. Более четко эти изменения выражены у детей. Возможны три типа повреждений:

- ▶ **почечный рахит** (изменения аналогичны таковым при обычном рахите);
- ▶ **кистозно-фиброзный остеоит** (характеризуется остеокластической резорбцией кости и субпериостальными эрозиями в фалангах, длинных костях и дистальных отделах ключиц);
- ▶ **остеосклероз** (усилена плотность костей, преимущественно позвонков).

На фоне почечной остеодистрофии наблюдают переломы костей, наиболее частая локализация — ребра, шейка бедренной кости.

Диагностика

Наиболее информативно в диагностике ХБП определение:

- ▶ максимальной (в пробе по Зимницкому) относительной плотности мочи;
- ▶ величины скорости клубочковой фильтрации;
- ▶ уровня креатинина в сыворотке крови.

Диагностика нозологической формы, приведшей к ТПН, тем сложнее, чем позднее стадия заболевания. В терминальной стадии различия стираются. Наличие стойкой нормохромной анемии в сочетании с полиурией, артериальной гипертензией, симптомами гастроэнтерита свидетельствует в пользу ХБП.

Дифференциальная диагностика

- ▶ Определение относительной плотности мочи. Для ХПН характерна изостенурия.
- ▶ Содержание электролитов. При ХПН гиперкалиемия обычно развивается в терминальной стадии. Содержание ионов кальция обычно снижено, фосфора — повышено.
- ▶ Определение размеров почек. Используют рентгенологические и ультразвуковые методы. Отличительный признак ХПН — уменьшение размеров почек.

Для разграничения уремии и эклампсии можно использовать данные табл. 9.10.

Таблица 9.10. Дифференциальный диагноз уремии и эклампсии

Признак	Уремия	Эклампсия
Этиология	Хронический ГН, хронический пиелонефрит, поликистоз, диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, нефронекроз и др.	Острый гломерулонефрит, нефропатия беременных
Патогенез	Нефросклероз (гибель 65% и более нефронов)	Отек мозга, артериальная гипертензия, энцефалопатия
Развитие симптомов	Постепенное	Внезапное
Артериальная гипертензия	Стойкая, прогрессирует	Преходящая
Пульс	В норме или тахикардия	Брадикардия
Отек легких	В терминальной стадии	В первые часы и дни
ЭКГ	Гипертрофия левого желудочка разной степени	Неспецифические изменения в миокарде
Глазное дно	Ангиопатия сетчатки	Отек сетчатки, кровоизлияния (иногда)
Периферические отеки	Нет, умеренные	Выраженные (анасарка)
Кожа	Бледновато-желтушная, сухая, возможны следы расчесов, симптом «припудривания»	Бледная, пастозная
Температура тела	В норме при отсутствии инфекционных осложнений	Часто повышена
Мочевой синдром	Скудный: микрогематурия, цилиндрурия, протеинурия	Выражен: макрогематурия, протеинурия до 2 г/сут и более
Удельный вес мочи	Снижен — гипостенурия	Повышен или в норме
Азотемия	Выражена, постоянно прогрессирует	Возможно, преходящая умеренная
Анемия	Выражена, прогрессирует	Отсутствует
Размеры почек	Уменьшены, могут быть разной величины	Увеличены или в норме
Желудочно-кишечный тракт	Уремический гастрит, энтероколит, эрозии	Без особенностей
Исход	Смерть при отсутствии возможности перевода на хронический гемодиализ с последующей трансплантацией почек	Выздоровление

Лечение

Принципы лечения

- ▶ Необходимо максимально раннее начало.
- ▶ Диета и коррекция образа жизни имеют огромное значение.
- ▶ Многие целевые клинико-лабораторные показатели имеют узкий диапазон оптимальных значений.
- ▶ Важность регулярных обследований с целью проверки эффективности и безопасности терапии.
- ▶ Многие компоненты нефропротективной стратегии имеют повышенный риск осложнений при сниженной функции почек. Ограничение использования препаратов, выводящихся через почки.
- ▶ Опасность и нередко неизбежность полипрагмазии.
- ▶ Непрерывность и преемственность лечения (поликлиника-стационар, отделение консервативной нефрологии — диализный центр).
- ▶ Важность активного участия пациента, самоконтроля. Школы пациентов с ХБП.

Основной целью нефропротективной стратегии является замедление прогрессирования или обратное развитие снижения функции почек. Именно этот критерий используют для оценки эффективности лечения ХБП в клинических исследованиях. В практической нефрологии также возможно определять эффективность терапии по замедлению темпов падения СКФ.

Прогрессированием считают снижение СКФ на 5 мл и более в минуту/1,73 м² в год.

Более оперативную оценку эффективности нефропротективной терапии дает динамика протеинурии/альбуминурии, поскольку прогноз больных напрямую связан с величиной антипротеинурического эффекта лечения. Необходимо стремиться к максимально возможному снижению протеинурии/альбуминурии:

- ▶ при гломерулонефритах — до уровня ниже 0,5 г общего белка в сутки;
- ▶ при обменных и сосудистых нефропатиях — до нормоальбуминурии (менее 10 мг/сут).

Если уровень протеинурии/альбуминурии снижается на 40–50% исходного, это уже показывает, что нефропротективные препараты оказывают свое благоприятное воздействие на почки. Антипротеинурический эффект полностью реализуется и может быть оценен лишь через 3–6 мес непрерывного лечения. Для планирования и оценки эф-

фективности нефропротективной стратегии также используют целевые показатели, связанные с основными факторами прогрессирования ХБП, — оптимальный уровень АД, липидов и мочевой кислоты в сыворотке крови и др.

Диета при хронической болезни почек на додиализной стадии

Диета при ХБП сложна, в условиях снижения функции почек особое значение приобретает сбалансированность и полноценность рациона, малейшие излишества в питании приводят к усугублению нарушений обмена, обусловленных нефропатией, в то же время дефицит незаменимых аминокислот, недостаточная калорийность питания приводят к синдрому белково-энергетической недостаточности. Важны регулярный контроль нутритивного статуса, ведение пищевых дневников, консультации диетолога.

Питание должно быть регулярным, по возможности частым — 3 основных приема пищи плюс 2 легких «перекуса». Рацион должен содержать большое количество овощей и фруктов. Субпродукты, консервы, пищевые концентраты, продукты быстрого приготовления и полуфабрикаты должны быть исключены.

Ограничение потребления соли (не более 5 г/сут, а по возможности еще более строгое) имеет принципиальное значение для адекватной коррекции артериальной гипертензии, повышает антипротеинурическую эффективность ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Пища должна готовиться без добавления соли и не досаливаться на столе. При непереносимости строгой бессолевой диеты допускается немного подсолить готовые блюда в тарелке (не более 1 г/сут — то есть на кончике ножа). Если нет противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта, можно использовать специи, пряности, чтобы пища не казалась пресной. Исключение — канальцевые поражения с повышенной экскрецией натрия.

Рекомендации по ограничению **потребления белка** основаны на данных о том, что при этом уменьшается содержание уремических веществ — продуктов белкового обмена и некоторые аминокислоты, поступающие в кровь при переваривании белковой пищи, увеличивают перфузию клубочков и усугубляют клубочковую гипертензию, усиливают протеинурию. Малобелковая диета обладает также дополнительными полезными эффектами:

- ▶ повышает чувствительность к антигипертензивной терапии и инсулину;
- ▶ увеличивает антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ;

▶ способствует коррекции гиперфосфатемии.

Степень ограничения белка должна быть адекватна стадии ХБП:

▶ при умеренном снижении СКФ — 0,7–0,8 г/кг массы тела в сутки;

▶ при выраженном снижении функции — 0,6, в некоторых случаях ниже — до 0,3 г/кг в сутки.

В большинстве случаев рекомендуют умеренную малобелковую диету (0,6–0,8 г/кг в сутки), но при этом не менее 60% белка должно быть высокой биологической ценности, то есть содержать достаточное количество незаменимых аминокислот; необходима адекватная калорийность рациона — 30–35 ккал/кг в сутки.

Противопоказания к малобелковой диете представлены в табл. 9.11.

Таблица 9.11. Абсолютные и относительные противопоказания к малобелковой диете

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
5-я стадия ХБП с СКФ <10 мл/мин с декомпенсированным метаболическим ацидозом, уремической полинейропатией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Кахексия (ИМТ <18 кг/м ²). Быстро прогрессирующий нефрит. Тяжелый НС. Непереносимость ограничений в диете	Нестабильный СД. Выраженный гиперкатаболизм. Бактериальная инфекция (острая, обострение хронической). Тяжелая анемия. Отсутствие приверженности лечению. Анорексия. Психопатия (расстройство личности), энцефалопатия

Кроме ограничения соли и белка, имеющих основополагающее значение при ХБП, диета больных с ХБП подчинена следующим принципам:

- ▶ адекватный водный режим;
- ▶ адекватная калорийность питания;
- ▶ коррекция гиперлипидемии и гипергликемии;
- ▶ коррекция нарушений пуринового обмена;
- ▶ коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена;
- ▶ профилактика гиперкалиемии.

Водный режим определяется конкретной клинической ситуацией. Большинству больных с ХБП показан расширенный водный режим, то есть не менее 2 л жидкости в сутки в прохладную погоду, до 3 л жидкости в сутки в жаркую погоду, особенно при мочекаменной болезни, нарушениях пуринового обмена, склонности к мочевой инфекции. Потребление жидкости должно быть резко ограничено при:

- ▶ нефротическом синдроме;
- ▶ снижении диуреза.

Нельзя забывать о важности дозированных физических нагрузок, преимущественно аэробных (плавание, быстрая ходьба, занятия на велотренажере и эллиптическом тренажере), которые необходимы для оптимизации массы тела, АД, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В то же время бег трусцой, занятия на беговой дорожке, верховая езда и другие упражнения, связанные со значительным сотрясением тела, нежелательны людям, склонным к опущению почки. Занятия физкультурой должны быть регулярными и равномерно распределены в течение недели. По возможности, не менее 30 мин в день или по 1 ч 3 раза в неделю.

Больным с нарушениями пуринового обмена (гиперурикемией и гиперурикозурией) следует исключить:

- ▶ наваристые бульоны;
- ▶ субпродукты — печень, почки, сердце, языки и т.д., паштеты, колбасные изделия;
- ▶ телятину, свинину, цыплят;
- ▶ копчености;
- ▶ мясные и рыбные консервы;
- ▶ продукты быстрого приготовления;
- ▶ бобовые (зеленый горошек, фасоль, бобы, чечевица);
- ▶ какао, шоколад;
- ▶ орехи;
- ▶ крепкий чай и кофе;
- ▶ виноград, изюм, виноградные вина.

При нарушениях обмена щавелевой кислоты (оксалурия, оксалатные камни в почках, оксалоз) в дополнение к ограничениям, показанным при повышении мочевой кислоты, также следует ограничить:

- ▶ зелень;
- ▶ щавель;
- ▶ шпинат;
- ▶ ревень;
- ▶ перец.

При гиперфосфатемии исключают те же продукты, что при нарушении пуринового обмена, и дополнительно следует ограничить:

- ▶ рыбу (не более 1 раза в неделю);
- ▶ крупы (кроме риса) и другие продукты, богатые фосфором.

Суточное потребление фосфора не должно превышать 800 мг/сут. В 3Б стадии ХБП суточное содержание калия и фосфора в диете не

должно превышать 3 г и 700 мг соответственно; в 4-й стадии ХБП потребление калия должно быть уменьшено почти вдвое.

Малобелковая диета позволяет уменьшить потребление фосфора:

- ▶ при потреблении 0,6 г/кг белка больные с ХБП получают в сутки до 500 мг фосфора;
- ▶ при ограничении белковой квоты до 0,3 г/кг — 250 мг фосфора.

В качестве заменителя круп можно использовать искусственное саго (продукт, получаемый из крахмала). Саго добавляют в первые блюда, используют для приготовления каш, пудингов, биточков, начинки для пирогов. С целью коррекции гиперкалиемии рекомендуется ограничить те же продукты, что при нарушении пуринового обмена, а также курагу, инжир, бананы, абрикосы, персики, нектарин и др. Ограничить картофель (до 2–3 раз в неделю) и готовить его особым образом: очистить от кожуры, порезать, замочить в воде как минимум на 3 ч, слить воду и отварить вымоченный картофель в свежей воде.

Важным компонентом нефропротективной терапии считают отказ пациента от курения, которое приводит к:

- ▶ развитию эндотелиальной дисфункции;
- ▶ нарушению почечной гемодинамики;
- ▶ прогрессированию нефросклероза.

Больным с ХБП также рекомендуется исключить:

- ▶ переохлаждения и сырость;
- ▶ длительное пребывание на солнце;
- ▶ перегрузки и психологические стрессы, недосыпания;
- ▶ злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков;
- ▶ профессиональные и бытовые частые контакты с красками, лаками, органическими растворителями, тяжелыми металлами; при эпизодических контактах необходимо использовать средства защиты;
- ▶ самостоятельный, без согласования с врачом, прием лекарств, пищевых добавок.

Нефропротективная лекарственная терапия

Основу нефропротективной терапии составляют препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) — **ингибиторы АПФ** и **блокаторы ангиотензиновых рецепторов** (сартаны), что связано с ключевой ролью РААС в прогрессировании нефросклероза (рис. 9.6).

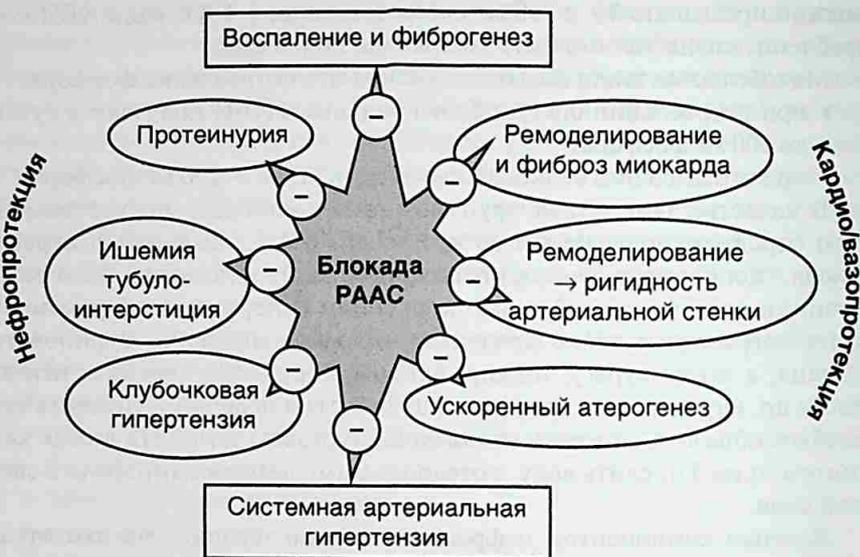


Рис. 9.6. Задачи нефро/кардиопротекторного лечения: роль терапии, подавляющей ренин-ангиотензиновую систему

Основной задачей назначения препаратов, блокирующих РААС, является не снижение АД, а снижение протеинурии/альбуминурии. С антипротеинурической целью они могут применяться у пациентов с нормотонией. Показанием к назначению данных препаратов считают альбуминурию 30 мг/сут и выше. Назначение препаратов, блокирующих РААС, снижает исходный уровень протеинурии/альбуминурии в среднем в 1,5–2 раза; максимальный эффект достигается не сразу, а лишь спустя 3–6 мес от начала терапии. Для достижения наиболее полного антипротеинурического эффекта требуются дозы, превышающие средние терапевтические. Есть данные, что у больных сахарным диабетом 2-го типа без поражения почек назначение блокатора ангиотензиновых рецепторов снижает риск появления повышенной альбуминурии, то есть служит методом профилактики ХБП.

Ингибиторы ренина — новый класс препаратов, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, расширяет возможности комбинированного лечения. Сочетание блокатора ангиотензиновых рецепторов и ингибитора ренина представляется перспективным, поскольку обеспечивает эффективную блокаду РААС и снижение про-

теинурии/альбуминурии при относительно низком риске побочных эффектов.

Острое падение СКФ и гиперкалиемия — наиболее серьезные осложнения препаратов, подавляющих РААС, у пациентов с ХБП. Гиперкалиемия при назначении сартанов встречается значительно реже, чем при использовании ингибиторов АПФ. Падение СКФ возможно с одинаковой вероятностью при использовании обеих групп препаратов. Данные побочные действия могут развиваться как при первом их назначении, так и на фоне многолетнего приема с хорошей переносимостью в прошлом. Факторы риска развития этих осложнений:

- состояния, связанные с гипоперфузией почек:
 - обезвоживание, гиповолемия (гипертермия, поносы, кровопотеря, злоупотребление диуретиками, неадекватный водный режим);
 - выраженный распространенный атеросклероз (поражение нескольких органов, облитерация периферических артерий);
 - застойная сердечная недостаточность;
- СКФ <60 мл в минуту/1,73 м²;
- сахарный диабет;
- пожилой и старческий возраст.

Лечение диуретиками. В условиях ТПН часто наблюдают резистентность к диуретикам, так как почечный кровоток снижен и препарат не поступает к месту действия. При снижении скорости клубочковой фильтрации до 25–30 мл/мин тиазидные диуретики не назначают. Петлевые диуретики применяют в индивидуально подобранной дозе. При отсутствии реакции на введение внутривенно 40 мг фуросемида дозу следует увеличивать до получения эффекта (максимально допустимая доза — 240 мг).

Пути устранения гиперкалиемии. Назначают петлевые диуретики, проводят коррекцию ацидоза, вводят соли кальция как физиологические антагонисты калия, применяют гемодиализ. При хронически сохраняющейся гиперкалиемии показано применение ионообменных полистиреновых смол по 40–80 мг/сут, иногда в комбинации с сорбитом, вызывающим диарею.

Коррекция метаболического ацидоза. При стабильной ХПН обычно достаточно ежедневного поступления 20–30 ммоль бикарбоната натрия (1 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната содержит 0,5 ммоль этого вещества).

Коррекция кальциево-фосфорного обмена. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена встречаются с высокой частотой при ХБП-3Б, у большинства больных с ХБП-4, у всех больных с ХБП-5. Пусковым фактором служит дефицит активной формы витамина D₃, которая образуется в почках, однако в дальнейшем подключаются другие механизмы, в первую очередь гиперплазия паращитовидных желез. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП сопровождаются поражением костей (остеопороз, остеопатии), кальцификацией сосудистой стенки и миокарда, развитием тяжелой систолической АГ, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Всем больным, начиная с 3Б стадии ХБП, показан контроль уровня кальция и фосфора крови, при необходимости — паратиреоидного гормона. Помимо диеты со строгим ограничением фосфора, применяются препараты, связывающие фосфор в кишечнике (простейший — **карбонат кальция, соли кальция** внутрь по 1–1,5 г/сут), проводится заместительная терапия витамином D₃. Некоторые из этих средств могут вызывать гиперкальциемию, которая усиливает кальцификацию сердечно-сосудистой системы. Поэтому важен регулярный контроль уровня кальция и фосфора в крови. При тяжелых нарушениях используются кальцимиметики, хирургическое лечение гиперпаратиреоза.

Антигипертензивная терапия — важный шаг в предотвращении прогрессирования заболевания, особенно у больных с протеинурией (более 1 г/сут).

На сегодняшний день, в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по ведению ХБП (2016), целевыми уровнями АД у пациентов с ХБП следует считать: у больных с оптимальной степенью альбуминурии (менее 10 мг/г) — систолическое АД менее 140 мм рт.ст. и диастолическое менее 90 мм рт.ст.; при более высокой степени альбуминурии (A1–A4) и наличии протеинурии (как у больных с диабетической нефропатией, так и без сахарного диабета) — систолическое АД менее 130 мм рт.ст. и диастолическое менее 80 мм рт.ст. Снижение систолического АД до уровня ниже 120 мм рт.ст. считается неблагоприятным. Для достижения этой цели большинству больных в дополнение к уже назначенному с целью нефропротекции ингибитору АПФ или сартану приходится присоединять один или несколько дополнительных средств, снижающих АД. Как показали клинические исследования, где ставилось целью обеспечить строгий контроль АД (до оптимального нормального), у пациентов со здоровыми почками бывает достаточно 1–2 препаратов, при ХБП — в среднем 3–4.

Максимально можно использовать до 6 антигипертензивных средств разных групп. Если АД составляет 160/100 мм рт.ст. и выше, то сразу начинают с комбинированного лечения.

Комбинированная терапия артериальной гипертензии при ХБП имеет свои особенности. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов хорошо сочетаются с мочегонными. Диуретики усиливают не только их антигипертензивный эффект, но и антипротеинурический.

Однако следует учитывать, что на 3Б стадии ХБП резко снижается эффективность тиазидных мочегонных и растет риск их нежелательных явлений (гиперурикемия, уратный криз). На этой и более поздних стадиях ХБП предпочтительны петлевые диуретики. На любой стадии ХБП гиперурикемия резко ограничивает возможности назначения салуретиков.

На 1–2-й стадии ХБП салуретики с антигипертензивной целью назначаются, как правило, в невысоких дозах [например, 12,5 мг гидрохлоротиазида (Гипотиазида*), 20 мг фуросемида, 5 мг тора-семида].

Начиная с 3А стадии по мере снижения чувствительности к салуретикам требуется увеличение доз (например, до 80 мг фуросемида на 4-й стадии ХБП). Для достижения стойкого эффекта мочегонные должны назначаться ежедневно, а не по прерывистой схеме (рис. 9.7).

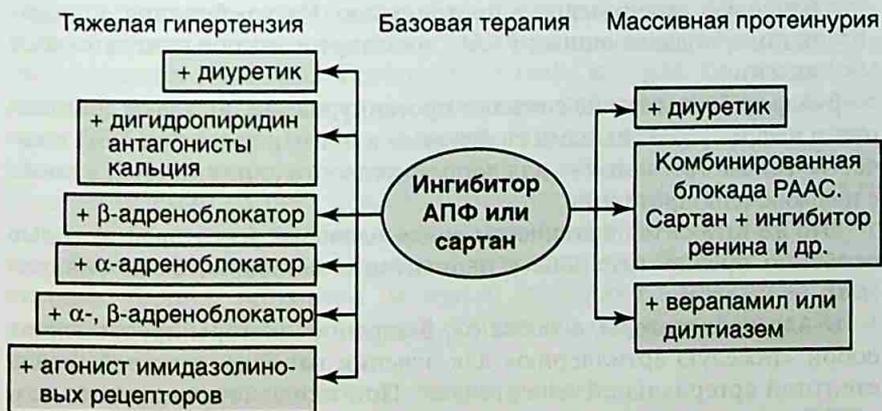


Рис. 9.7. Оптимальные комбинации препаратов, снижающих артериальное давление, при хронической болезни почек в разных клинических ситуациях

Антагонисты альдостерона [спиронолактон (Альдактон[®]) и эплеренон] могут назначаться не только для борьбы с почечными и сердечными отеками, но и в качестве антигипертензивных средств. Они обладают органопротективными свойствами, подавляя процессы фиброгенеза в миокарде и почках. Однако их назначение на фоне приема ингибиторов АПФ или сартанов требует осторожности и строгого контроля калия крови. Антагонисты альдостерона хорошо сочетаются с салуретиками. Длительный прием спиронолактона (Альдактона[®]) (но не более селективного эплеренона) у мужчин связан с повышенным риском развития рака молочной железы.

Блокаторы медленных кальциевых каналов составляют вторую группу препаратов, эффективно дополняющих средства, подавляющие РААС. Они неоднородны по своему воздействию на центральную и почечную гемодинамику.

- ▶ **Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов** (верапамил, дилтиазем) снижают АД за счет уменьшения сердечного выброса, урежают частоту сердечных сокращений и поэтому не могут сочетаться с β -адреноблокаторами. Они не повышают клубочковое давление, не усиливают протеинурию и даже могут оказывать умеренный антипротеинурический эффект.
- ▶ **Дигидропиридины**, в первую очередь препараты нифедипина, снижают АД за счет вазодилатирующего действия, могут вызывать тахикардию и за счет усиления перфузии клубочков усиливать клубочковую гипертензию и протеинурию. Их комбинация с препаратами, подавляющими РААС, нивелирует данное нежелательное явление.

β -Адреноблокаторы не снижают протеинурию, не обладают доказанными нефропротективными свойствами и применяются при ХБП в качестве вспомогательных — для дополнительного снижения АД, а также с целью кардиопротекции.

Это же относится к **агонистам имидазолиновых рецепторов**, которые особенно предпочтительны у пациентов с метаболическим синдромом.

α -Адреноблокаторы, а также α -, β -адреноблокаторы представляют собой «тяжелую артиллерию» для лечения наиболее тяжелой, резистентной артериальной гипертензии. При их назначении пациентам с ХБП, особенно на 3Б–5-й стадии и в пожилом возрасте, нужна предельная осторожность с целью исключить развитие эпизодов гипотонии.

Наиболее эффективные комбинации препаратов:

- ▶ при умеренной артериальной гипертензии и выраженной протеинурии:
 - ингибитор АПФ + недигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов;
 - тройная схема: сартан + ингибитор ренина + недигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов;
 - при необходимости тройную схему можно усилить диуретиком;
- ▶ при умеренной протеинурии и тяжелой артериальной гипертензии на фоне сниженной функции применяют четырехкомпонентную комбинацию:
 - ингибитор АПФ (или сартан) + салуретик + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов (фелодипин или амлодипин) + β -адреноблокатор;
 - при необходимости четырехкомпонентную комбинацию можно усилить за счет добавления агониста имидазолиновых рецепторов, α -адреноблокатора или заменить β -адреноблокатор на α -, β -адреноблокатор.

Антигиперлипидемическая терапия. Гиперлипидемия при ХБП встречается столь же часто, как артериальная гипертензия, — у 75–80% больных, хуже поддается контролю, чем у людей без ХБП, и, к сожалению, нередко не получает должной оценки и коррекции. Она наблюдается не только при нефротическом синдроме, но и умеренной протеинурии, коррелируя с ее выраженностью. Гиперлипидемия при ХБП проявляется не только повышением общего холестерина за счет его атерогенных фракций, но и гипертриглицеридемией, которая, по последним данным, может оказывать самостоятельное неблагоприятное влияние на почки. Отложение липидов в мезангии и тубулоинтерстиции играет важную роль в прогрессировании ХБП, а неблагоприятное влияние гиперлипидемии на риск сердечно-сосудистых осложнений при ХБП выше, чем у людей без заболеваний почек. Основу лечения составляют ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы — **статины**. Данные препараты не только позволяют эффективно корригировать нарушения липидного обмена, но обладают целым рядом дополнительных свойств:

- ▶ умеренным антипротеинурическим эффектом;
- ▶ способностью подавлять выработку воспалительных цитокинов и профиброгенных факторов;
- ▶ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений.

Риск повышения трансаминаз и других побочных действий статинов у больных с нарушенной функцией почек, как и в общей популяции, невелик. В то же время, несмотря на дополнительные положительные свойства статинов, показанные в эксперименте и отдельных клинических работах, до настоящего времени остается открытым вопрос о целесообразности их применения у пациентов с ХБП с нормальным уровнем холестерина — с целью нефро- и кардиопротекции.

Лечение гиперурикемии. Гиперурикемия при ХБП также встречается с высокой частотой, которая нарастает по мере снижения функции почек. Как уже отмечалось, применение тиазидов и петлевых мочегонных может быть одной из ее причин. Гиперурикемия не только связана с риском подагрического артрита. Гораздо чаще она протекает скрыто и, оставаясь нераспознанной, приводит к целому ряду осложнений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы:

- ▶ уратные кризы с острым нарушением функции почек;
- ▶ камнеобразование;
- ▶ интерстициальный нефрит.

Гиперурикемия при ХБП:

- ▶ служит одной из причин эндотелиальной дисфункции;
- ▶ усугубляет повышение АД;
- ▶ нарушает почечную гемодинамику;
- ▶ усиливает клубочковую гипертензию;
- ▶ ускоряет прогрессирование атеросклероза.

Для ранней диагностики нарушений пуринового обмена желательно исследовать не только сыворотку крови, но и суточную мочу, поскольку гиперурикозурия развивается раньше гиперурикемии. В дополнение к диете с ограничением пуринов назначается **аллопуринол** в небольшой дозе 25–100 мг/сут. Чем выше степень снижения функции, тем больше риск его осложнений и тем большую осторожность надо проявлять при выборе дозы. В качестве дополнительных средств назначают:

- ▶ при гиперурикозурии препараты растительного происхождения, препятствующие камнеобразованию;
- ▶ при гиперурикемии — неселективные энтеросорбенты.

Выведение мочевой кислоты почками усиливает лозартан.

Лечение анемии. Назначают человеческий рекомбинантный эритропоэтин. При отсутствии эффекта эритропоэтина следует исключить дефицит железа (корректируют назначением препаратов железа внутрь

или внутривенно). Гемотрансфузии включают в программное лечение редко в целях снижения риска инфекции вирусами гепатита, а также во избежание гемохроматоза.

Лечение перикардита и плеврита. В обоих случаях важен гемодиализ.

Варианты заместительной почечной терапии (рис. 9.8)

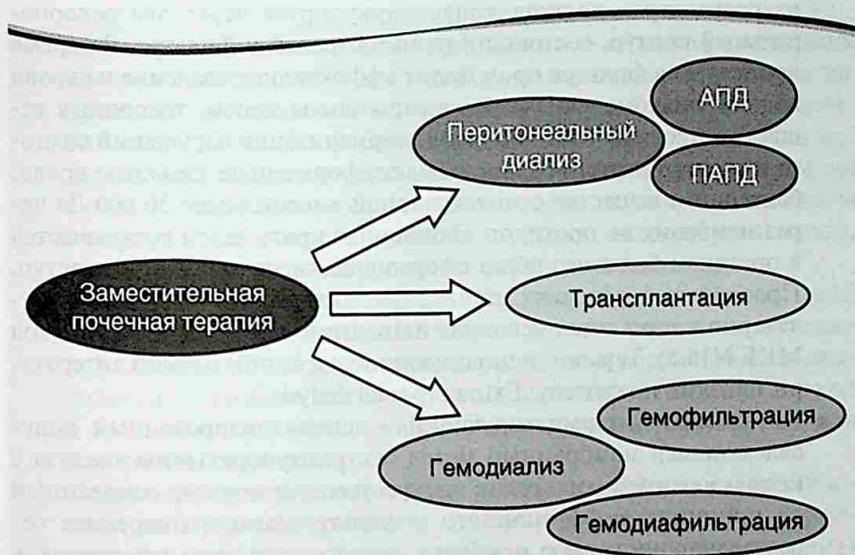


Рис. 9.8. Варианты заместительной почечной терапии

- ▶ Заместительная терапия функции почек (ЗПТ) — замещение утраченной функции почек специализированными методами лечения или трансплантацией почки. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Renal replacement therapy (RRT).
- ▶ Диализ — замещение утраченной функции почек экстракорпоральными или интракорпоральными специализированными методами лечения через сформированный доступ. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Care involving dialysis.

- ▶ Экстракорпоральный диализ — специализированный полуселективный мембранный метод диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе переноса через полупроницаемую мембрану, изготовленную из натуральных или синтетических материалов, воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и градиента давления. Забираемая из сосудистого доступа кровь циркулирует через экстракорпоральный контур, состоящий из магистралей и фильтра. Во время процедуры в фильтре происходит эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови, токсичных веществ и продуктов метаболизма, нормализация нарушений водного и электролитного баланса. Белки, форменные элементы крови, бактерии и вещества с молекулярной массой более 30 000 Да через мембрану не проходят. Очищенная кровь затем возвращается в организм больного через сформированный сосудистый доступ. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, используемый в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Extracorporeal dialysis.
- ▶ Гемодиализ интермиттирующий — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую мембрану, изготовленную из натуральных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от полупроницаемой мембраны, в то время как раствор, по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. В большинстве случаев скорость кровотока составляет более 200 мл/мин, диализата более 300 мл/мин, длительность процедуры до 6 ч, требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Для выполнения процедур требуется высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (вода, электричество), комплекс оборудования (водоподготовка; при отсутствии готового концентрата оборудование для его подготовки и, при необходимости, раздачи концентрата). Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, используемый в англоязычной

зычной литературе, близкий по смыслу: Intermittent Hemodialysis (HD). Гемодиализ интермиттирующий может проводиться, помимо стандартного, в вариантах короткого ежедневного или ночного еженощного гемодиализа. В связи с высокой частотой и/или длительностью диализной сессии данные варианты гемодиализа чаще проводятся амбулаторно в домашних условиях, где стационарно устанавливают систему водоподготовки и аппарат «искусственная почка». Пациент и/или «помощник» — обычно родственник проходят специальную подготовку, подключение и отключение проводит приезжающая медицинская сестра. Гемодиализ короткий ежедневный (Short Daily Hemodialysis) проводят 6 дней в неделю с длительностью каждой сессии 2 ч эффективного времени с целью повышения дозы и переносимости диализного лечения за счет улучшения выведения токсинов низкой молекулярной массы, уменьшения колебаний уровней токсемии и гидратации.

- ▶ **Гемодиализ ночной еженощный** (Nocturnal Nightly Hemodialysis) проводится 3–6 раз в неделю в ночное время с длительностью каждой сессии 6–8 ч с целью повышения дозы и переносимости диализного лечения за счет улучшения выведения токсинов низкой и средней молекулярной массы, уменьшения колебаний уровней токсемии и гидратации.
- ▶ **Гемодиализ интермиттирующий, низкопоточный** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через низкопоточную мембрану, изготовленную из естественных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от полупроницаемой мембраны, в то время как раствор, по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodialysis Low Flux (HD LF).
- ▶ **Гемодиализ интермиттирующий высокопоточный** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного

переноса через высокопоточную мембрану, изготовленную из модифицированных естественных или синтетических материалов. Забираемая из сосудистого доступа кровь пропускается через гемодиализатор и находится с одной стороны от полупроницаемой мембраны, в то время как раствор повышенной очистки (ультрачистый), по своему электролитному составу близкий циркулирующей крови, прокачивается с другой стороны от нее. Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodialysis High Flux (HD HF).

- ▶ **Гемодиофильтрация** (гемодиофильтрация интермиттирующая) — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием модифицированных аппаратов «искусственная почка». Метод основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления, обеспечивает эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови. В большинстве случаев для проведения прерывистой (интермиттирующей) гемодиофильтрации требуются скорость кровотока более 300 мл/мин, диализата — более 350 мл/мин, длительность процедуры до 6 ч, массивная ультрафильтрация с одновременным замещением сбалансированным раствором, либо заранее приготовленным, либоготавливаемым непосредственно аппаратом (on-line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры. Необходима болюсная или непрерывная антикоагуляция. Для выполнения процедур требуются высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (вода, электричество), комплекс оборудования (водоподготовка; при отсутствии готового концентрата оборудование для его подготовки и, при необходимости, раздачи концентрата). Проводится в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно, в домашних условиях пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5). Термин, используемый в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Hemodiafiltration (HDF), Hemodiafiltration online (HDF OL).

- ▶ **Ультрафильтрация крови, ультрафильтрация изолированная** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе переноса через полупроницаемую низкопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное дозированное удаление из крови воды. Производится путем создания трансмембранного давления в экстракорпоральном контуре при циркуляции крови со скоростью более 200 мл/мин в течении менее 6 ч, без потока диализата. Скорость ультрафильтрации 5–15 мл/мин. От величины трансмембранного давления (не более 500 мм рт.ст.) и коэффициента проницаемости мембраны для ультрафильтрата зависит скорость ультрафильтрации. В большинстве случаев требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Для выполнения процедур требуются высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится в условиях стационара как способ дозированной дегидратации пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) в дополнение к другим методам диализа. Термин, используемый в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Ultrafiltration (UF).
- ▶ **Гемодиализ интермиттирующий продленный** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов «искусственная почка», основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови. Характерные особенности: длительность 8–12 ч в сутки, снижение интенсивности выведения метаболитов, скорость кровотока менее 200 мл/мин, диализата — менее 200 мл/мин, проведение непрерывной антикоагуляции. Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, используемые в англоязычной литературе, близкие по смыслу: продленные методы ЗПТ (Extended intermittent renal replacement therapy); гемодиализ продленный — Extended hemodialysis (EHD); продленный ежедневный диализ — Extended daily dialysis (EDD); гемодиализ медленный

низкоэффективный продленный — Sustained low-efficiency dialysis (SLED); гемодиализ медленный низкоэффективный продленный ежедневный — Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD); продленный высокопоточный гемодиализ — Extended high volume hemodialysis (EHVH).

- ▶ **Гемофильтрация крови** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови. Процедура может быть интермиттирующей до 6 ч или продлена во времени до 8–12 ч. При необходимости может использоваться аппарат «искусственная почка». Характерные особенности гемофильтрации крови: массивная ультрафильтрация с одновременным замещением специальным сбалансированным заранее приготовленным раствором в процессе проведения процедуры, в большинстве случаев требуется назначение непрерывной антикоагуляционной терапии. Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, используемые в англоязычной литературе, близкие по смыслу: гемофильтрация — Hemofiltration (HF); гемофильтрация высокообъемная (ГФВО) — High volume hemofiltration (HVHF); гемофильтрация высокопроницаемая (ГФВП) — High-permeability hemofiltration (HPHF).
- ▶ **Гемодиализация продленная** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием модифицированных аппаратов «искусственная почка». Метод основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови. Характерными особенностями является: использование низких скоростей кровотока (100–200 мл/мин), потока диализата (12–18 л/ч), массивная ультрафильтрация с одновременным замещением сбалансированным раствором, приготовляемым непосредственно аппаратом (on-line)

из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры. В большинстве случаев требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Процедура продлена во времени до 8–12 ч/сут. Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, используемые в англоязычной литературе, близкие по смыслу: Extended daily dialysis with filtration (SLEDD-f) Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f).

- ▶ **Гемодиализ продолжительный** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов для продолжительных методов диализа, основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низкомолекулярных компонентов крови. Характерные особенности: продолжительность около 24 ч/сут, сниженная скорость перфузии крови (100–200 мл/мин), поток диализата (16–34 мл/мин), проведение непрерывной антикоагуляционной терапии. Для выполнения процедур требуются высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термины, используемые в англоязычной литературе, аналогичные по смыслу: Continuous renal replacement therapy (CRRT) — продолжительные постоянные (продолжительные) методы ЗПТ; Slow continuous dialysis (SCD); гемодиализ постоянный (продолжительный) вено-венозный — Continuous Veno-Venous Hemodialysis (CVVHD).
- ▶ **Гемофильтрация крови продолжительная** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного переноса через высокопоточную, высокопроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови. Характерные особенности: продолжительность около 24 ч/сут, сниженная скорость перфузии крови (100–300 мл/мин), отсутствие потока диализа-

та, проведение непрерывной антикоагуляции, скорость удаления субституата (24–96 л/сут), с одновременным замещением сбалансированным заранее приготовленным раствором (22–90 л/сут) в процессе проведения процедуры. При необходимости может использоваться аппарат для продолжительных методов диализа. Для выполнения процедур требуются высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термин, используемый в англоязычной литературе, близкий по смыслу: гемофильтрация постоянная (продолжительная) вено-венозная — Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVHF).

- ▶ **Гемодиафильтрация продолжительная** — специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального диализа с использованием аппаратов для продолжительных методов диализа. Основан на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через высокопроницаемую высокопоточную биосовместимую мембрану воды и растворенных в ней субстанций за счет градиента давления и градиента концентрации, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко- и среднемолекулярных компонентов плазмы крови. Характерные особенности: использование низких скоростей кровотока (100–200 мл/мин), поток диализата (16–34 мл/мин), массивная ультрафильтрация (24–48 л/сут) с одновременным замещением сбалансированным раствором, приготовляемым непосредственно аппаратом (on-line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) в процессе проведения процедуры, требуется проведение болюсной или непрерывной антикоагуляции. Процедура продлена во времени до 8–12 ч в сутки на аппарате для продолжительных методов диализа. Для выполнения процедур требуются высококвалифицированный персонал, сложная инфраструктура (электричество). Проводится пациентам с ХБП 5-й стадии (код МКБ N18.5) при госпитализации их в отделение реанимации стационара. Термин, используемый в англоязычной литературе, близкий по смыслу: гемодиафильтрация постоянная (продолжительная) вено-венозная — Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF).
- ▶ **Программный гемодиализ** (рис. 9.9, см. цветную вклейку) с момента его внедрения в 1960 г. остается основным методом замести-

тельной почечной терапии. Почти 80% пациентов с терминальной почечной недостаточностью находятся на программном гемодиализном лечении; в России этот показатель за последние годы составляет около 72%. Согласно данным Регистра Общества трансплантологов, в России за последние годы производилось до 7,3 пересадки донорской почки на 1 млн населения в год. Этот показатель существенно уступает величине годового прироста количества пациентов на заместительной терапии (около 40:1 000 000 населения), поэтому диализные методы лечения и в первую очередь программный гемодиализ в обозримой перспективе останутся основными методами заместительной почечной терапии.

Начало диализного лечения (Клинические рекомендации Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, 2016)

Принятие решения о начале диализного лечения пациенту с ХБП должно основываться на клинических и лабораторных данных, при этом время начала диализа должно у каждого больного определяться индивидуально, с учетом всей совокупности этих данных. Диализ должен быть начат при наличии одного из перечисленных и, тем более, при сочетании следующих симптомов:

- ▶ признаки уремии: серозит, нарушения кислотно-основного (ацидоз) и электролитного баланса, кожный зуд;
- ▶ невозможность консервативными методами контролировать статус гидратации и/или артериальное давление;
- ▶ прогрессивное снижение статуса питания, рефрактерное к диетическому вмешательству;
- ▶ энцефалопатия и когнитивные нарушения, выявленные при снижении остаточной функции почек или прогрессирующие по мере ее снижения.

Такие симптомы часто, хотя не во всех случаях наблюдаются при снижении СКФ до 5–10 мл в минуту/1,73 м².

Начало диализного лечения при уровне СКФ ниже 5 мл в минуту/1,73 м² может быть отложено в исключительных случаях. Например, когда преимущества отложенного начала лечения представляются очевидными:

- ▶ у пациентов с отсутствием клинической симптоматики уремии на период созревания артериовенозной фистулы;
- ▶ пожилым пациентам при отсутствии выраженной симптоматики уремии;

- ▶ при условии соблюдения пациентом жесткой диеты и возможности проводить ему весь комплекс соответствующей консервативной медикаментозной терапии под наблюдением врача-нефролога.

Для принятия решения о начале диализного лечения требуется постоянное наблюдение пациентов в амбулаторном нефрологическом учреждении не реже 3–4 раз в год. В более частом наблюдении нуждаются пациенты (табл. 9.12):

- ▶ группы высокого риска;
- ▶ с сахарным диабетом;
- ▶ с быстрым (более 4–5 мл/мин за год) падением СКФ и выраженной альбуминурией.

Таблица 9.12. Частота наблюдения нефрологом на преддиализных стадиях хронической болезни почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и уровня альбуминурии

Стадия хронической болезни почек	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Уровень альбуминурии (или отношение к сывороточному креатинину), г/сут (мг/ммоль)		
		менее 30	30–300	более 300
4-я стадия	15–29	3 раза в год	3 раза в год	4 раза в год и более
5-я стадия	Менее 15	4 раза в год и более	4 раза в год и более	4 раза в год и более

В определенных клинических ситуациях, при СКФ менее 15–12 мл/мин может потребоваться еще более частый мониторинг клинико-лабораторных данных пациента (1 раз в 30–45 дней).

Для оценки СКФ рекомендуют применять формулу на основе показателя сывороточного креатинина СКД-ЕРІ. Результаты не требуют приведения к стандартной площади поверхности тела.

Для вычисления величины СКФ по концентрации креатинина в плазме крови в 4–5-й стадии ХБП не рекомендуются формулы Кофрфта–Голта в связи с их меньшей информативностью по сравнению с СКД-ЕРІ.

В некоторых случаях расчет СКФ по формулам может быть неточен, тогда рекомендуется прямое измерение СКФ по клиренсу цистатина С, в частности в следующих ситуациях:

- ▶ старческий возраст;
- ▶ нестандартные антропометрические данные;
- ▶ выраженное ожирение или кахексия;

- ▶ заболевания скелетных мышц;
- ▶ обездвиженность в связи с пара- или тетраплегией;
- ▶ строгая вегетарианская диета;
- ▶ быстро изменяющаяся почечная функция;
- ▶ необходимость точной дозировки токсичных лекарственных препаратов, выделяемых почками.

Принимая решение о начале диализной терапии, необходимо рассматривать также вероятность определенного снижения качества жизни у пациента без явных показаний к такому лечению. Кроме того, у пациентов с ХБП и СКФ <20 мл/мин в качестве альтернативы диализной терапии необходимо рассматривать возможность выполнения превентивной трансплантации почки от живого родственного донора.

Надежно функционирующий сосудистый доступ остается ключевым, фундаментальным компонентом адекватного гемодиализа. Идеальный сосудистый доступ должен обеспечить безопасную и эффективную терапию, достаточный кровоток, быть простым и надежным в использовании, неся минимальный риск для пациента, получающего диализ. «Золотым стандартом» считают высококачественную нативную артериовенозную фистулу, которая доступна для большинства пациентов. Ее преимущества:

- ▶ долговечность;
- ▶ самый низкий уровень осложнений;
- ▶ отсутствие потребности в значимых дополнительных вмешательствах;
- ▶ экономичность.

Кишечный диализ

Кишечный диализ (применение энтеросорбентов) применяют для активного выведения продуктов азотистого обмена через ЖКТ. Эффективность кишечного диализа намного ниже, чем гемодиализа или перитонеального диализа. Поэтому кишечный диализ применяют у больных с начальными стадиями почечной недостаточности.

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ — метод гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через «перитонеальную мембрану» низко-, среднемолекулярных и белковых субстанций, а также жидкости из крови в диализирующий раствор, находящийся в полости (рис. 9.10).

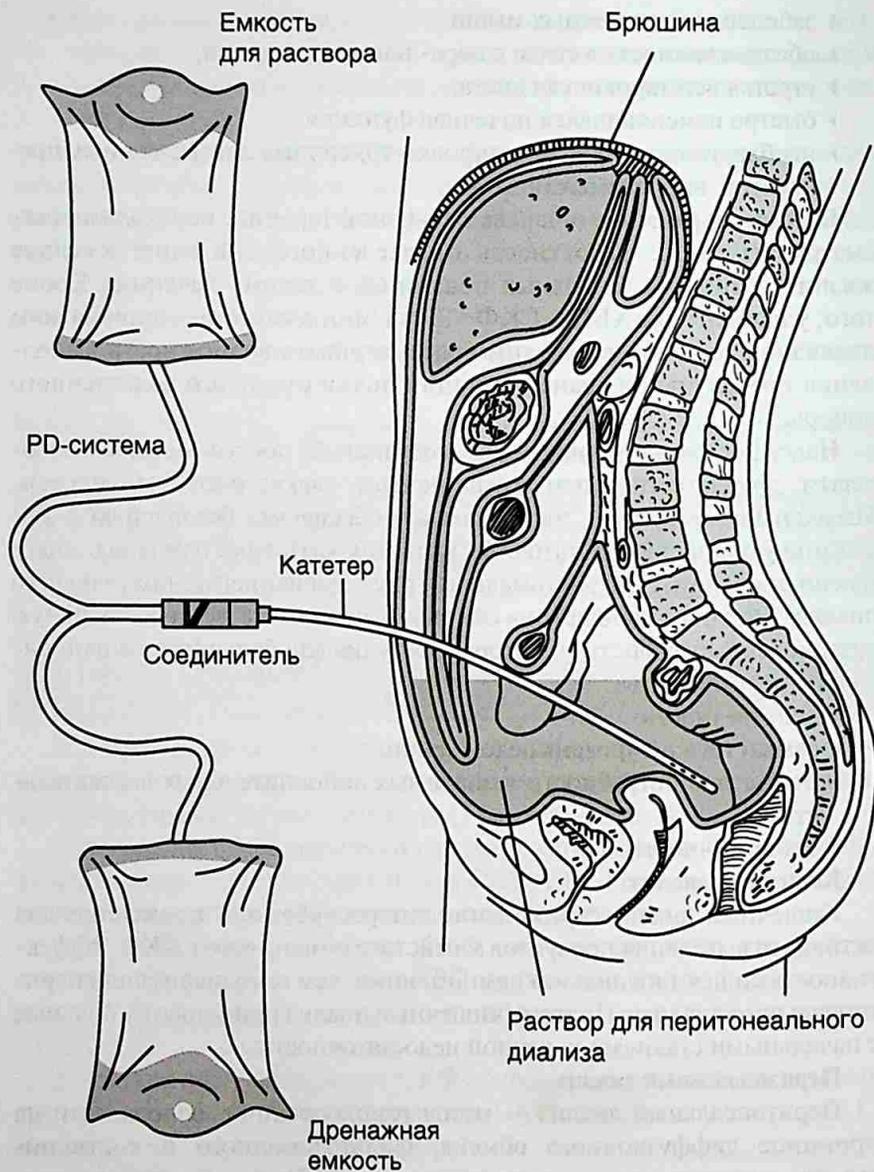


Рис. 9.10. Перитонеальный диализ

Удаление метаболитов и излишней воды происходит при выведении диализата из полости брюшины. Количество выводимых шлаков и жидкости зависит от баланса между движением веществ в полость брюшины и обратно, который существует во время нахождения диализирующего раствора в полости брюшины. Движение метаболитов и воды в полость брюшины осуществляется путем диффузионного и ультрафильтрационного переноса. Обратное движение воды и растворенных в ней веществ реализуется абсорбцией в перитонеальную капиллярную и лимфатическую системы.

Диффузионный механизм определяет выведение токсичных метаболитов из крови, циркулирующей в капиллярах, прилегающих к брюшине, в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины. Перитонеальная мембрана представляет собой гетерогенную структуру тканевых барьеров между кровью и диализатом: эндотелий, базальная мембрана капилляра, интерстициальная ткань и мезотелиальная клеточная поверхность брюшины. Скорость диффузии при перитонеальном диализе определяется в основном концентрационным градиентом между кровью и диализатом, молекулярной массой веществ, проницаемостью перитонеальной мембраны. В отличие от гемодиализа увеличение вязкости крови и скорость кровотока по капиллярам брюшины не влияют на клиренс метаболитов.

Ультрафильтрация при перитонеальном диализе, в отличие от гемодиализа, осуществляется за счет осмотического градиента, создаваемого в брюшной полости введением осмотически активных растворов (глюкоза, полимеризованная глюкоза, аминокислоты). Вместе с жидкостью в полость брюшины выводится до 20% метаболитов за счет конвекции.

В настоящее время применяются четыре основных варианта хронического перитонеального диализа:

- ▶ один из них ручной — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (CAPD — continuous ambulatory peritoneal dialysis);
- ▶ остальные проводятся с применением специальных аппаратов — циклеров в автоматическом режиме:
 - постоянный циклерный перитонеальный диализ (CCPD — continuous cycler-assisted peritoneal dialysis);
 - ночной прерывистый перитонеальный диализ (NIPD — nocturnal intermittent peritoneal dialysis);
 - приливной перитонеальный диализ (TPD — tidal peritoneal dialysis).

CAPD и CCPD позволяют проводить диализ постоянно, круглосуточно, NIPD и TPD — методы более интенсивного диализа, проводимого, как правило, только в ночное время.

Показания для перитонеального диализа (Клинические рекомендации Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, 2016)

- ▶ Наличие проблем с сосудистым доступом.
- ▶ Большие колебания массы тела в междиализный промежуток при гемодиализе.
- ▶ Тяжелая артериальная гипертензия.
- ▶ Выраженная анемия.
- ▶ Затруднения при формировании артериовенозной фистулы у детей.
- ▶ Неустойчивая гемодинамика и артериальная гипотензия.
- ▶ Отдаленность от гемодиализного центра.

Выбор метода перитонеального диализа зависит от ряда факторов: наличия остаточной почечной функции, массы тела больного и особенностей транспортных характеристик перитонеальной мембраны.

Противопоказания к перитонеальному диализу

- ▶ **Абсолютные:** спаечная болезнь кишечника после повторных операций на брюшной полости и низкие транспортные свойства брюшины.
- ▶ **Относительные.**
 - Заболевания позвоночника с выпадением дисков.
 - Воспалительные или ишемические заболевания кишечника.
 - Инфекции брюшной стенки или кожи.
 - Тяжелое нарушение питания.
 - Абдоминальные грыжи (больные должны быть прооперированы до начала проведения перитонеального диализа).
 - Прогрессирующие неврологические заболевания.
 - Снижение или отсутствие зрения.
 - Расстройства движения или тяжелые артриты.
 - Хронические обструктивные заболевания легких (при нахождении диализного раствора в брюшной полости жизненная емкость легких уменьшается).
 - Дивертикулез кишечника.
 - Наличие цистостомы, нефростомы и т.п. из-за высокого риска возникновения грамтрицательного перитонита.
 - Тяжелые социальные условия и психологические проблемы.

Противопоказания к самостоятельному перитонеальному диализу

- ▶ Отсутствие у больного достаточного интеллекта и мотивации.
- ▶ Ограничение движений или зрения у больного, делающее проблемным проведение процедур.
- ▶ Тяжелые социальные или санитарно-гигиенические условия жизни.

Окончательный выбор метода возможен только при информированном согласии самого больного.

До сегодняшнего дня единственный метод, позволяющий оценить фактический индекс Kt/V и фактический клиренс креатинина, — суточный анализ диализата, суточной мочи и сопоставление этих показателей с показателями крови.

При этом фактический недельный Kt/V рассчитывают по следующей формуле:

$$Kt/V = \frac{(Ur_U \times U_{24} + Ur_D \times D_{24}) \times 7}{Ur_S \times W \times K}$$

где Ur_U — мочевины мочи (ммоль/л), Ur_D — мочевины диализата (ммоль/л), Ur_S — мочевины сыворотки (ммоль/л), U_{24} — суточный диурез (л), D_{24} — суточный объем диализата (л), W — масса тела пациента (кг), K — коэффициент, равный 0,6 у мужчин и 0,55 у женщин.

Фактический недельный клиренс креатинина (л/нед) рассчитывается по формуле:

$$K_{Cr} = \frac{(Cr_U \times U_{24} + Cr_D \times D_{24}) \times 7}{Cr_S}$$

где K_{Cr} — недельный клиренс креатинина, Cr_U — креатинин мочи (ммоль/л), Cr_D — креатинин диализата (ммоль/л), Cr_S — креатинин сыворотки (ммоль/л), U_{24} — суточный диурез (л), D_{24} — суточный объем диализата (л).

Будучи хроническим инвазивным методом лечения, применяемым у тяжелых больных с минимальной или отсутствующей функцией почек, перитонеальный диализ может вызывать целый ряд осложнений, некоторые из них связаны с инфекцией.

Классификация осложнений перитонеального диализа

- ▶ Неинфекционные осложнения.
 - Катетерные осложнения.
 - Перикатетерная протечка диализата.
 - Нарушение вытекания диализата.
 - Эрозия наружной манжеты.

- Осложнения, связанные с жидкостным балансом.
 - Гиповолемия.
 - Гиперволемия.
- Метаболические осложнения.
 - Гипонатриемия и гипернатриемия.
 - Гипокалиемия и гиперкалиемия.
 - Гипокальциемия и гиперкальциемия.
 - Алкалоз и ацидоз.
 - Гипергликемия.
 - Нарушение белкового питания.
 - Гиперлипидемия.
 - Ожирение.
- Осложнения, связанные с брюшной стенкой.
 - Грыжи.
 - Скротальный (лабиальный) отек.
 - Протечка в плевральную полость.
 - Боли в спине и/или в животе.
- Эозинофилия перитонеальной жидкости.
- Перитонеальный склероз.
- ▶ Инфекционные осложнения.
 - Перитонит.
 - Инфекция места выхода катетера.
 - Туннельная инфекция.

Осложнения перитонеального диализа представляются основным фактором, ограничивающим более широкое применение этого перспективного метода лечения, более полно моделирующего функцию почки по сравнению с гемодиализом.

Европейские рекомендации по перитонеальному диализу

- ▶ Начало диализа.
 - Пациенты с ХПН должны обращаться к нефрологу, когда креатинин в двух последовательных измерениях превышает 150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) у мужчин или 120 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин или, в случае протеинурии, для более детальной оценки почечной функции и назначения лечения и диеты.
 - Функцию почки никогда не следует оценивать только по уровню мочевины или креатинина, для оценки необходимо определение СКФ.

- Предпочтительный метод расчета СКФ при выраженной почечной недостаточности — значение клиренса мочевины и креатинина, лучше из суточной мочи и нормализованного на $1,73 \text{ м}^2$.
- Консервативная терапия должна быть направлена на замедление прогрессирования почечной недостаточности, снижение протеинурии, строгий контроль давления крови, предотвращение гипергидратации и лечение анемии, остеодистрофии и метаболического ацидоза. Выявление белково-энергетической недостаточности требует активной диетической коррекции.
- У пациентов с сахарным диабетом требуется жесткий контроль гликемии. Всем пациентам показана вакцинация против гепатита В. Результаты лечения нужно регулярно оценивать. С пациентами следует обсудить различные варианты заместительной почечной терапии.
- Когда СКФ снизится до $15 \text{ мл в минуту}/1,73 \text{ м}^2$, обследования необходимо проводить ежемесячно, уделяя особое внимание контролю артериальной гипертензии, гипергидратации, биохимическим нарушениям и лечению нарушений питания. Планируют хирургическое вмешательство для формирования сосудистого доступа.
- Диализ начинают при явных признаках уремии или при невозможности контроля артериального давления и гидратационного статуса либо когда заметно нарушение состояния питания. В любом случае диализ должен быть начат до снижения СКФ $< 6 \text{ мл в минуту}/1,73 \text{ м}^2$.
- Для уверенности в своевременном начале рекомендуют начинать диализ при СКФ $8\text{--}10 \text{ мл/мин}$, у больных сахарным диабетом даже раньше.
- ▶ Перитонеальный доступ.
 - Квалифицированные специалисты по имплантации перитонеальных катетеров и наблюдения за ними должны быть в каждом центре.
 - Каждый центр должен анализировать длительность функционирования катетеров и катетерные осложнения: разумные целевые значения функционирования $>80\%$ в год и частота перитонитов не более 1 эпизода / 24 человеко-месяца.
 - Насколько возможно, имплантация катетера должна проводиться как минимум за 2 нед до начала перитонеального диализа.

Если диализ необходим в этот период, его следует проводить в положении лежа и малыми объемами диализата.

- Имплантация катетеров должна преимущественно проводиться оперативно или лапароскопически, хотя в отдельных случаях техника установки катетера по Сельдингеру может обеспечить сравнимые результаты.
 - В предоперационном периоде следует провести профилактическую терапию антибиотиками.
 - Послеоперационное ведение заключается в асептическом уходе за местом выхода катетера до заживления раны. Повязку накладывают с целью иммобилизации катетера для профилактики травмы и кровотечения из места выхода.
 - Повязку не следует менять чаще чем раз в неделю в течение первых 2 нед, если нет кровотечения или подозрений на инфекцию.
 - Во время раннего послеоперационного периода и после заживления место выхода катетера должно содержаться сухим. Не следует накладывать окклюзивных повязок. Если повязки применяют после заживления, их следует менять ежедневно.
 - Для профилактики инфекции места выхода катетера рекомендуется применение мази с мупироцином или гентамицином.
 - Инфекции места выхода катетера лечат в соответствии с рекомендациями ISPD.
 - Местное лечение применяют в сомнительных случаях или как дополнительную терапию.
 - Решение об удалении перитонеального катетера принимают:
 - в случае рецидива перитонита с тем же микроорганизмом;
 - при неэффективности антибиотикотерапии;
 - при рецидивирующей инфекции места выхода катетера с тем же микроорганизмом.
 - Такие катетерные осложнения, как грыжи, протечка, непроходимость катетера, должны лечиться в соответствии с рекомендациями ISPD.
- ▶ **Аппаратный перитонеальный диализ.**
- **Показания.**
 - Невозможность достижения адекватной ультрафильтрации и клиренсов при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе.
 - Необходимость избегания высокого интраперитонеального давления.
 - Выбор больного.

- Аппаратный перитонеальный диализ должен применяться в комбинации с дополнительным длинным дневным обменом для достижения адекватного клиренса веществ, особенно при отсутствии остаточной почечной функции.
- Приливной перитонеальный диализ (TPD) показан больным с болями при заливе/сливе, а также при медленном вытекании диализата с целью увеличения эффективности при снижении сигналов тревоги на циклере.
- Стандартизированные тесты на функцию брюшины типа теста перитонеального равновесия должны применяться на моделирующих (симуляционных) компьютерных программах для обоснования оптимального протокола диализа. Протокол должен быть проверен в 24-часовом тесте.
- ▶ Адекватность перитонеального диализа.
 - Цели по адекватности должны включать и выведение мочевины, и выведение воды.
 - Эти цели должны основываться только на перитонеальном диализе. Диурез и почечный клиренс мочевины могут вычитаться из целевых значений.
 - Минимальное целевое значение перитонеального Kt/V у ануричных больных — 1,7 л/день в неделю; минимальное значение для чистой перитонеальной ультрафильтрации у ануричных больных — 1,0 л/день.
 - Наличие остаточной почечной функции может компенсировать недостижение этих целей перитонеального транспорта.
 - При недостижении целевых значений требуется тщательное мониторингирование больных для выявления признаков гипергидратации, уремии и нарушений питания. Могут быть предприняты соответствующие изменения в терапии.
 - Некоторые больные на аппаратном перитонеальном диализе, использующие частые короткие обмены и признаки медленно-го транспорта, могут обеспечивать целевые значения, но иметь низкий перитонеальный клиренс креатинина. Для таких больных назначают дополнительное целевое значение по клиренсу креатинина в 45 л в неделю / 1,73 м² в дополнение к цели по Kt/V в 1,7 л/день.
- ▶ Питание при перитонеальном диализе.
 - Все больные должны получать индивидуальные консультации по питанию.

- Состояние питания необходимо оценивать каждые 6 мес с использованием панели измерений.
 - Уровень альбумина сыворотки сам по себе не может быть полезным показателем белково-энергетического питательного статуса у пациентов на перитонеальном диализе.
 - Рекомендуются использование шкалы субъективной глобальной оценки (SGA), поступление белка по белковому эквиваленту азота (nPNA) или отчету по диете и оценка белкового питания.
 - Целевое значение по диетическому поступлению белка обычно должно быть $\geq 1,2$ г/кг в сутки, но не ниже 0,8 г/кг в сутки ни у какого больного. В среднем достигнутый nPNA должен быть ≥ 1 г/кг в сутки с коррекцией на возраст и физическую активность пациента.
 - У пациентов без ожирения (индекс массы тела < 27 кг/м²) диетическое энергетическое поступление должно быть 35 ккал/кг в сутки, с коррекцией на возраст и с учетом энергии, полученной из абсорбированной из перитонеальных растворов глюкозы. У больных с нарушениями питания энергетические и белковые поступления должны быть нормализованы к желаемой массе тела.
 - Следует избегать метаболического ацидоза (уровня венозного бикарбоната < 25 ммоль/л).
 - При развитии у больного на перитонеальном диализе нарушений питания должна быть оценена адекватность протокола диализа, исключен недостаточный по дозе диализ и оценены другие причины, например воспаление.
- ▶ Расчет PNA.
- Формулы учета азотистого эквивалента мочевины (PNA) и потери белка с диализатом и мочой:
- $$\text{PNA (PCR)} = 15,1 + 0,195 \text{ мочевины (ммоль/24 ч)} + \text{потери белка (г/24 ч)}.$$
- Выделение мочевины и белка измеряют в 24-часовом сборе диализата и мочи.
 - Если потери белка не учитываются, используют упрощенную формулу:
- $$\text{PNA (PCR)} = 20,1 + 0,209 \text{ мочевины (ммоль/24 ч)}.$$
- Нормализация PNA к размеру тела:
- $$\text{nPNA (nPCR)} (\text{г/кг в сутки}) = \text{PNA} / (V/0,58),$$
- где V — объем распределения мочевины (общая вода организма).

▶ Перитонеальный диализ и трансплантация.

- Перитонеальный диализ — адекватный метод лечения перед трансплантацией. Он не должен считаться противопоказанием к трансплантации.
- Перитонеальный диализ можно применять при задержке функции трансплантата.
- Катетер может оставаться на месте 3–4 мес при функционирующем трансплантате, тем не менее можно советовать и раннее удаление катетера после удачной трансплантации.
- Перитонит и инфекцию места выхода катетера у трансплантированного больного лечат согласно рекомендациям ISPD, порог показаний для удаления катетера должен быть низким.

Трансплантация почки

В нашей стране первая трансплантация почки от живого родственного донора была выполнена академиком Б.В. Петровским 15 апреля 1965 г. В течение последних 15 лет количество пересадок трупных почек не только не увеличилось, что было отмечено в конце 80-х гг. прошлого столетия, но и наметилась определенная тенденция к снижению числа подобных операций. Недостаточный уровень посмертного донорства органов в нашей стране, связанный с организационными и социально-экономическими трудностями последних лет, заставил пересмотреть отношение к этой проблеме. В России начиная с 1999 г. отмечен рост проводимых операций за счет родственных трансплантаций почки.

Трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность жизни, уменьшить выраженность патологических проявлений, улучшить качество жизни, облегчить социальную и медицинскую реабилитацию пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, а также снизить затраты на лечение данной категории пациентов.

Трансплантация почки представляет собой хирургическую процедуру, проведение которой сопряжено с определенными анестезиологическими и хирургическими рисками. Кроме того, в связи с необходимостью в продолжительной иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде возможно появление побочных эффектов, связанных с угнетением иммунной системы.

На этапе предоперационной подготовки пациента оценивают потенциальные противопоказания для проведения трансплантации, а также факторы риска (например, риск возникновения злокачественных новообразований и инфекционных осложнений).

Критерии отбора пациентов и определение противопоказаний для трансплантации почки (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2013)

▶ **Противопоказания.**

- **Злокачественные новообразования.** Наличие активного онкологического процесса — противопоказание к трансплантации органов, поскольку течение основного заболевания (в данном случае — злокачественного новообразования) может ухудшаться на фоне иммуносупрессивной терапии, тем самым угрожать жизни пациента и ставить под сомнение успешность трансплантации. При наличии у пациентов в анамнезе злокачественных новообразований настоятельно рекомендуется перед проведением трансплантации добиться контроля онкологического процесса.
- **Инфекция.** Инфекционные процессы — наиболее грозные потенциальные осложнения после выполненной трансплантации, особенно на фоне проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии. Таким образом, до выполнения трансплантации показано проведение скрининга с целью исключения активных инфекционных процессов; угрожающих успешности трансплантации. Напротив, хронический инфекционный процесс не приводит к возникновению осложнений в раннем послеоперационном периоде. При выявлении хронической инфекции рекомендуется провести весь комплекс необходимых лечебно-профилактических мероприятий до и после трансплантации. В рамках скрининга инфекций описывают так называемый инфекционный статус реципиента, что позволяет отслеживать передачу инфекции от донора. Также необходимо изучить вирусный статус донора и реципиента для исключения передачи соответствующих инфекций. Перед выполнением трансплантации принципиальное значение имеет выявление таких возбудителей, как вирусы гепатита В и С, ВИЧ, *Mycobacterium tuberculosis*, цитомегаловирус, а также *Treponema pallidum*. Современные иммуносупрессивные терапевтические режимы характеризуются высокой частотой возникновения потенциально опасной для жизни цитомегаловирусной инфекции, которую можно предотвратить при использовании соответствующего профилактического алгоритма. При обследовании детей и подростков в скрининг целесообразно также включить выявление инфекции, вызванной вирусом Эстай-

на—Барр (EBV-инфекции), поскольку в этом возрасте отмечается сравнительно высокий риск возникновения ассоциированных с этим вирусом лимфопролиферативных заболеваний. У остальных пациентов скрининг по этой инфекции необязателен.

- **Другие противопоказания к трансплантации.** В связи с дефицитом донорского материала, сложностями процедуры трансплантации и возможным повышением периоперационной смертности трансплантацию в первую очередь проводят пациентам с высоким потенциалом для длительного функционирования трансплантата. Недопустимо высокий риск неэффективной трансплантации отмечается при небольшой ожидаемой продолжительности жизни реципиента, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (например, тяжело протекающие психические заболевания). При отсутствии адекватной реакции (некомплаентности) со стороны потенциального реципиента показано тщательное психологическое обследование с целью установления этиологии. Для дальнейшего лечения пациент может быть направлен в специализированное учреждение. Затем показана повторная оценка психического статуса потенциального реципиента.
- ▶ **Сопутствующие заболевания.** В связи с рисками, связанными с хирургическим вмешательством, анестезией и посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией, показано заблаговременное и тщательное обследование потенциальных реципиентов (наиболее пристальное внимание следует уделить оценке состояния сердечно-сосудистой системы). Подобная тактика позволяет уменьшить частоту случаев потери трансплантата, обусловленных техническими причинами, и увеличить показатели выживаемости пациентов в посттрансплантационном периоде. Зачастую смертность пациентов, перенесших трансплантацию почки, обусловлена заболеваниями сердца. Тем не менее выживаемость пациентов с умеренной и сердечно-сосудистыми изменениями выше после трансплантации почки по сравнению с находящимися на диализе. Однако стоит отметить, что у пациентов с кардиальной патологией отмечается более высокий периоперационный риск. Таким образом, в отношении всех потенциальных реципиентов должна использоваться тактика, включающая в себя тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование с целью оценки сердечно-сосудистых нарушений. При наличии в анамнезе у по-

тенциальных реципиентов ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза периферических артерий, выраженного атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, длительного периода почечной недостаточности и длительного диализа, а также в отношении пожилых пациентов и лиц, страдающих сахарным диабетом, показано детальное обследование сердечно-сосудистой системы. В состав диагностического алгоритма должны быть включены: эхокардиография для исключения клапанной патологии, кардиомиопатии, а также систолической и/или диастолической левожелудочковой недостаточности; ЭКГ в условиях физической нагрузки и/или нагрузочная таллиевая сцинтиграфия, или «стрессовая» эхокардиография при обследовании пациентов, плохо переносящих физическую нагрузку; коронарография рекомендуется при наличии неясных (с диагностической точки зрения) моментов (особенно при обследовании пожилых диализных пациентов и/или больных сахарным диабетом, а также лиц с длительным анамнезом почечной недостаточности). Выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики) у соответствующей категории потенциальных реципиентов рекомендуется до проведения трансплантации.

• **Атеросклеротическое поражение периферических и церебральных артерий.** Атеросклеротическое поражение периферических артерий встречается достаточно часто у пациентов с уремией. При наличии выраженного атеросклеротического поражения тазовых сосудов трансплантация может быть противопоказана в связи с большим риском потери трансплантата по техническим причинам и увеличением риска ампутации конечности. Атеросклеротическое поражение церебральных артерий способно приводить к увеличению послеоперационных осложнений и летальности реципиентов на фоне нарушения мозгового кровообращения. Рекомендуется заблаговременно диагностировать атеросклеротическое поражение артерий у потенциального реципиента. В частности, рутинно выполнять рентгенографию таза заблаговременно до трансплантации. При выявлении признаков кальцификации сосудов, а также при наличии факторов риска атеросклеротического поражения артерий (например, пожилой возраст, сахарный диабет, длительное проведение гемодиализа) показано детальное обследование потенциального реципиента. В диагностические мероприятия должны быть включены

дуплексное ультразвуковое сканирование периферических и церебральных артерий и/или неконтрастное КТ-сканирование брюшной полости и таза. В отдельных случаях могут выставляться показания к применению ангиографической визуализации и хирургического восстановления проходимости артерий до выполнения трансплантации. Следует избегать использования МРТ в режиме контрастного усиления, поскольку введение контрастного вещества повышает риск возникновения нефрогенного системного фиброза.

- **Сахарный диабет.** У пациентов, страдающих сахарным диабетом, показатели летальности выше, а выживаемость трансплантатов в отдаленном периоде ниже, чем в соответствующих группах пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы. Тем не менее наличие сахарного диабета само по себе не служит противопоказанием к трансплантации почки. Более того, продолжительность и качество жизни у пациентов, которым выполняется трансплантация почки или комбинированная трансплантация «почка—поджелудочная железа», выше, чем аналогичные показатели у пациентов на диализе. Таким образом, возможность проведения трансплантации почки должна рассматриваться в отношении каждого пациента с уремией на фоне сахарного диабета при отсутствии явных противопоказаний (в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний). При наличии у пациентов сахарного диабета 1-го типа предпочтительнее комбинированная трансплантация «почка—поджелудочная железа», поскольку при этом обеспечивается удовлетворительный контроль гликемии и замедление прогрессирования осложнений сахарного диабета. С учетом исключительно высокой частоты возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы у диализных пациентов с сахарным диабетом обычно возникает необходимость в «отсеивании» пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в качестве диагностических методик используют периферическую ангиографию или неинвазивную КТ-визуализацию).
- **Нейропатия мочевого пузыря** — часто встречающееся осложнение у пациентов с сахарным диабетом, в связи с этим зачастую требуется детальное урологическое обследование. У некоторых пациентов рекомендуется оценка уродинамических показателей.
- **Ожирение.** У пациентов с избыточной массой тела отмечается более высокая частота хирургических и нехирургических ос-

ложнений. Ожирение — традиционный фактор риска развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и качество жизни диализных пациентов с избыточной массой тела. На сегодняшний день противопоказания к трансплантации органов исключительно на основании отклонений индекса массы тела от нормы не считают объективными.

- **Коагулопатии.** Нарушения в системе свертывания крови увеличивают риск потери трансплантата (вследствие тромбоза сосудов трансплантата, а также тромботических осложнений после трансплантации). Профилактика тромбоза трансплантата в раннем периоде после пересадки донорского органа может обеспечиваться с помощью ранней посттрансплантационной антикоагулянтной терапии. Таким образом, заблаговременно до выполнения трансплантации рекомендуется выявлять нарушения в системе свертывания крови, в особенности у пациентов с повторными тромбозами сосудистых шунтов или при наличии в анамнезе тромботических осложнений. В отношении данной категории пациентов обязательным считают заблаговременное и тщательное обследование перед выполнением трансплантации. В частности, оценивают такие показатели, как активность антитромбина III, протеина С, резистентность активированного протеина С (фактора V Лейдена), протеина S и концентрации антифосфолипидных антител. Трансплантацию можно выполнять пациентам, получающим антикоагулянтную терапию (например, варфарин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел). При оперативном вмешательстве у субъектов указанной категории необходимо учитывать особенности свертывания крови.
- **Другие заболевания, потенциально способные повлиять на успех трансплантации.** На фоне иммуносупрессивной терапии после выполнения трансплантации течение некоторых заболеваний и патологических состояний может обостриться и даже привести к возникновению жизнеугрожающих осложнений. Характерными примерами служат дивертикулез (с ранее отмечавшимися эпизодами дивертикулита или без них), желчнокаменная болезнь, гиперпаратиреоз. Предтрансплантационная тактика в подобных случаях должна определяться коллегиально (с участием специа-

листов различного профиля), а также с учетом особенностей конкретного пациента.

- **Возраст.** На сегодняшний день специалисты единогласно считают, что трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни сравнительно молодых пациентов с терминальной фазой почечной недостаточности. Что касается перспектив трансплантации донорских почек пожилым реципиентам, на данный счет мнения расходятся. При наличии признаков возрастной деменции показано психиатрическое обследование потенциального реципиента. Умственная отсталость и психические заболевания не считают противопоказаниями к трансплантации донорских органов. Трансплантация может проводиться, если пациент способен к адекватному восприятию необходимых процедур и терапии.
- ▶ **Хирургические осложнения после трансплантации почки.** Клинические проявления хирургических и нехирургических осложнений трансплантации почки могут быть очень схожи.
- **Дисфункция трансплантата** бывает следствием и острого отторжения, и мочевого затека; лихорадка и болезненное увеличение трансплантата могут быть проявлением как раневой инфекции, так и отторжения. В случае возникновения посттрансплантационных осложнений следует проводить тщательную дифференциальную диагностику, так как они могут иметь хирургические, иммунологические или другие причины, соответственно разные подходы к лечению. Принципиальный алгоритм диагностики послеоперационных нарушений функции трансплантата требует в первую очередь исключить урологические и сосудистые причины, чтобы далее проводить дифференциальную диагностику между другими состояниями, например между отторжением и нефротоксичностью. Допплеровское ультразвуковое исследование играет неопределимую роль в дифференциальной диагностике как хирургических, так и нехирургических осложнений после трансплантации почки.
- **Раневая инфекция.**
- **Лимфоцеле** образуется в результате скопления лимфы, истекающей из поврежденных во время операции лимфатических протоков по ходу подвздошных сосудов или в воротах донорской почки.
- **Кровотечение.**

- **Тромбозы.**
 - Тромбоз почечной артерии.
 - Тромбоз почечной вены.
 - Тромбоз глубоких вен нижних конечностей.
- **Стеноз почечной артерии.** Возможные причины артериального стеноза следующие.
 - Атеросклероз артерии реципиента.
 - Повреждение сосудистыми зажимами эндотелия сосудов донора или реципиента.
 - Повреждение эндотелия артерии донора канюлей во время перфузии.
 - Погрешности техники наложения шва артериального анастомоза: кистный эффект сужения анастомоза, изменение потока крови линией шва, неподходящий шовный материал.
 - Изгиб из-за несоответствия длины почечной и подвздошной артерий.
 - Псевдостеноз почечной артерии вследствие критического атеросклеротического поражения подвздошных артерий.
- **Мочевой затек.**
- **Обструкция мочеточника.**
- **Желудочно-кишечные осложнения.** У реципиентов трансплантата почки чаще всего развивается синдром ложной непроходимости толстой кишки (синдром Огилви). В послеоперационном периоде в связи с неподвижностью, дегидратацией, электролитными нарушениями, диабетом и перенесенной анестезией реципиенты почки склонны к запорам. При растяжении кишки прочность ее стенки снижается. Глюкокортикоиды — компонент иммуносупрессивной терапии — обостряют этот процесс, вызывают атрофию кишечных лимфатических путей, истончение стенки кишки и повышают риск перфорации. Другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта встречаются реже и могут быть связаны с ятрогенным повреждением кишки при трансплантации или вызваны медикаментами, например микофенолатом мофетила.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятия ХБП.
2. Обоснуйте актуальность внедрения концепции ХБП.
3. В чем заключается сущность стратификации стадий ХБП?

4. Перечислите основные признаки, позволяющие предполагать наличие ХБП.
5. Выделите факторы риска развития и факторы риска прогрессирования ХБП.
6. Составьте план практических рекомендаций по профилактике ХБП в зависимости от ее стадии.
7. В чем сущность прогрессирования ХБП?
8. Дайте характеристику нарушениям, развивающимся при прогрессировании ХБП.
9. В чем заключаются принципы лечения ХБП?
10. Дайте характеристику основным направлениям в терапии ХБП.
11. Перечислите методы заместительной терапии при развитии ТПН.
12. Каково назначение гемодиализа и перитонеального диализа?
13. Перечислите показания и противопоказания к проведению перитонеального диализа.
14. Перечислите показания и противопоказания к гемодиализу.

Приложения

Приложение 1

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Задача 1

Больная Т., 50 лет, предъявляет **жалобы** на тупые боли в поясничной области, болезненное мочеиспускание, повышение температуры тела до субфебрильных значений, познабливание, выраженную общую слабость.

В анамнезе: в детском возрасте диагностирован поликистоз почек. 5 лет назад впервые были обнаружены изменения в анализах мочи (эритроцитурия). Настоящее ухудшение самочувствия в течение 3 нед в виде вышеперечисленных жалоб; в анализе мочи — лейкоцитурия, бактериурия.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Температура тела 37,9 °С. Питание нормальное. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Периферических отеков нет. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. Ритм сердца правильный, ЧСС — 80 в минуту; АД — 160/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края правой реберной дуги. В положении лежа и стоя пальпируются увеличенные бугристые почки с обеих сторон. Симптом поколачивания по поясничной области слабopоложительный с обеих сторон.

Лабораторные исследования

- ▶ **Общий анализ крови:** лейкоциты — $11,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 122 г/л, гематокрит 38%, тромбоциты — $275 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 25%, эозинофилы — 1%, моноциты — 6%, сегментоядерные нейтрофилы — 67%, СОЭ — 44 мм/ч.
- ▶ **Биохимический анализ крови:** креатинин — 88 мкмоль/л, мочевины — 6,0 ммоль/л, СКФ — 69 мл/мин.

Вопросы

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назовите необходимые дополнительные исследования и ожидаемые результаты.
3. Проведите дифференциальную диагностику.
4. Определите тактику в отношении пациента, расскажите о принципах лечения, прогнозе и профилактике заболевания.

Задача 2

Женщина, 25 лет, учительница, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на ноющие боли в поясничной области, повышение температуры тела $37,2-38^{\circ}\text{C}$, иногда с ознобами, учащенное мочеиспускание. Вышеизложенные жалобы появились после переохлаждения. На протяжении 10 лет боли в поясничной области, дизурические явления и повышение температуры тела иногда с ознобами повторяются 1 раз в год. Обследовалась и лечилась в поликлинике с диагнозом «хронический пиелонефрит». При последнем посещении женской консультации диагностировалась беременность 7 нед.

Объективно: бледность кожных покровов. В легких везикулярное дыхание. Частота дыхания — 20 в минуту. Бронхофония не изменена. Границы относительной тупости сердца: правая — по краю грудины, верхняя — III ребро, левая — на 2 см внутрь от срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 94 в минуту, синхронный на обеих руках, полный, мягкий, не ускорен. АД 120/70 мм рт.ст. Живот мягкий. Размеры печени по Курлову 8–7–5 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого положительный с обеих сторон. Почки пальпировать не удается. Щитовидная железа не увеличена. Симптомы Грефе и Мебиуса отрицательные.

Лабораторные и инструментальные исследования

- ▶ **Общий анализ крови:** эритроциты — $3,92 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 102 г/л; лейкоциты — $9,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 76%, лимфоциты — 20%, моноциты — 3%, СОЭ — 42 мм/ч.
- ▶ **Общий анализ мочи:** цвет — соломенно-желтый, относительная плотность — 1,012, белок — 0,99 г/л, лейкоциты — 15–20 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения, един. гиалиновые цилиндры, бактерии в умеренном количестве.

► **Проба по Зимницкому:**

1. 1,015 — 150 мл;
2. 1,012 — 50 мл;
3. 1,016 — 70 мл;
4. 1,014 — 150 мл;
5. 1,017 — 80 мл;
6. 1,010 — 250 мл;
7. 1,009 — 250 мл;
8. 1,013 — 150 мл

► **Биохимический анализ крови:** общий белок — 68 г/л, коэффициент альбумин/глобулины = 0,5, мочевины — 9,5 ммоль/л, креатинин — 110 мкмоль/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, серомукоид — 0,4 ед., СРВ +++ , K^+ — 5,5 ммоль/л, Na^+ — 134 ммоль/л, Cl^- — 100 ммоль/л. СКФ — 90 мл/мин.

► **УЗИ почек:** контуры почек неровные, размеры обычные, почечный синус уплотнен с двух сторон. Чашечки расширены с двух сторон.

► **Анализ мочи по Нечипоренко:** лейкоциты — 4500, эритроциты — 1200, единичные гиалиновые цилиндры.

► **Проба Манту:** сомнительна.

► **Рентгенография органов грудной клетки** проведена за 6 мес до наступления беременности: легочные поля прозрачные, в корнях перификаты.

► **На ЭКГ** при синусовом ритме зубцы *T* сглажены в грудных отведениях.

► **Профиль АД:** 110/70 — 120/80 — 130/70 мм рт.ст.

► **Исследование мочи на бактериурию:** 75 000 микробных тел в 1 мл мочи.

► **Исследование мочи на МБТ** — отрицательно.

► **Посев мочи на МБТ** — отрицательный.

► **Посев мочи на флору:** выделена кишечная палочка.

Вопросы

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. С какими заболеваниями вы проведете дифференциальную диагностику?
3. Какие лабораторно-инструментальные исследования вы назначите для верификации диагноза?
4. Сформулируйте клинический диагноз и проведите его обоснование.
5. Какую терапию вы назначите в данном случае?

6. Как влияет беременность на течение заболевания?
7. Назовите клинические варианты данного заболевания.
8. Перечислите экстраренальные факторы, влияющие на увеличение мочевины крови.
9. Какие группы лекарственных препаратов можно использовать в качестве этиотропной терапии в подобных случаях?

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

Задача 1

Больной Н., 63 года, обратился с жалобами на появление отеков на лице, преимущественно по утрам, сухость во рту, тянущие боли в поясничной области.

Анамнез: оперирован по поводу мочекаменной болезни (около 30 лет назад). В течение 10 лет страдает сахарным диабетом. На протяжении этого же времени отмечает повышение артериального давления, максимальные значения АД 220/110 мм рт.ст., адаптирован к значениям АД 130/80 мм рт.ст. В течение 3 лет отмечаются повышение уровня креатинина, протеинурия в анализах мочи. Вредные привычки: курит около 30 лет. Настоящее ухудшение самочувствия отмечает в течение нескольких месяцев в виде усиления болей в поясничной области, появления отеков на лице. **Объективно:** кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. Пастозность лица. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 72 уд/мин. АД — 140/80 мм рт.ст. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Суточный диурез около 2200 мл/сут, никтурия.

Лабораторные исследования. Биохимический анализ крови: мочевины — 9,8 ммоль/л, креатинин — 150 мкмоль/л, глюкоза — 7,2 ммоль/л, общий холестерин — 6,5 ммоль/л. СКФ — 58 мл/мин.

Вопросы

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назовите факторы, которые способствовали развитию осложнения у данного больного.
3. Назовите необходимые дополнительные исследования для подтверждения диагноза.
4. Назовите основные принципы лечения.

Задача 2

Больной С., 55 лет предъявляет **жалобы** на резкие боли в левой стопе, отечность большого пальца левой стопы, головную боль. В анамнезе: с 40-летнего возраста регулярно употреблял алкоголь (до 300 г водки 1 раз в 3–4 дня, иногда — до 2 л пива в день). При каждом приеме алкоголя съедал большое количество мясных продуктов (пельмени, котлеты, жареная свинина). Спустя 3 года стал отмечать повышение АД до 150–160/90 мм рт.ст., возникавшее вначале после очередного приема алкоголя, в дальнейшем принявшее постоянный характер. Регулярной антигипертензивной терапии не получает, продолжает принимать алкоголь. В возрасте 45 лет перенес острый инфаркт миокарда, в дальнейшем при физической нагрузке и подъеме АД свыше 180/100 мм рт.ст. стали появляться ангинозные боли.

В возрасте 48 лет после посещения сауны отметил резкую боль, гиперемию плюснефалангового сустава большого пальца левой стопы. В дальнейшем атаки артрита повторялись после алкогольных эксцессов.

При обследовании в стационаре во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда была выявлена «следовая» протеинурия, в дальнейшем сохранявшаяся, но в течение 10 лет не превысившая 1 г/сут. После приема алкоголя, сопровождавшегося развитием артритов, отмечал появление «бурой» мочи.

В 50-летнем возрасте выявлена гиперурикемия (650 мкмоль/л), экскреция мочевой кислоты с мочой не превышала 600 мг/сут. В течение последующих 6 лет концентрация мочевой кислоты в крови продолжала нарастать (800 мкмоль/л).

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Масса тела — 99 кг, рост — 172 см. В области I левого плюснефалангового сустава — гиперемия, припухлость, резкие боли при движении. Тофус на мочке левого уха. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 85 уд/мин, АД — 190/100 мм рт.ст. Область почек визуально не изменена. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Лабораторные исследования

- **Биохимический анализ крови:** натрий — 150 ммоль/л, калий — 4,6 ммоль/л, креатинин — 110 мкмоль/л, мочевая кислота — 820 мкмоль/л.

- **Общий анализ мочи:** удельный вес — 1010, реакция — кислая, белок — 1500 мг/л, клетки плоского эпителия — 1–2 в поле зрения, эритроциты — 6–8 в поле зрения, лейкоциты — 4–6 в поле зрения, гиалиновые цилиндры — 1–2 в поле зрения.

Вопросы

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назовите предрасполагающие факторы развившегося осложнения в данной ситуации.
3. Назовите необходимые дополнительные исследования для подтверждения диагноза.
4. Определите лечебную тактику в отношении данного пациента.

АМИЛОИДОЗ

Задача 1

Больной Ш., 53 года, предъявляет **жалобы** на боли в поясничной области, тошноту, горечь во рту, отеки лица, голеней, отсутствие аппетита, общую слабость.

Анамнез: болеет ревматоидным артритом в течение 20 лет. Патогенетическую терапию не принимает, с обезболивающей целью эпизодически принимает нестероидные противовоспалительные препараты. По данным амбулаторной карты: 10 лет назад был зафиксирован эпизод протеинурии до 360 мг/л в анализах мочи. На протяжении 4 лет отмечается снижение уровня гемоглобина до 120 г/л. Резкое ухудшение самочувствия в течение 3 мес: усилились боли в поясничной области, появились общая слабость и тошнота по утрам, снизился аппетит. Обследован в поликлинике по месту жительства. В анализе мочи протеинурия 170 мг/л, в анализе крови анемия 104 г/л, впервые выявлено повышение уровня мочевины до 22 ммоль/л, креатинина до 292 мкмоль/л.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, урочромные. Отеки лица, голеней и стоп. Костно-суставная система: пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы деформированы; ульнарная девиация кистей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 78 уд/мин, АД — 140/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отри-

цательный с обеих сторон. Суточный диурез около 1500 мл/сут, никтурия.

Лабораторные исследования

- ▶ **Общий анализ крови:** лейкоциты — $8,1 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 90 г/л, СОЭ — 60 мм/ч.
- ▶ **Биохимический анализ крови:** креатинин — 455 мкмоль/л, мочевины — 26,0 ммоль/л, общий холестерин — 6,9 ммоль/л, общий белок — 67 г/л, альбумины — 50%, α_2 -глобулины — 15%, СКФ — 12 мл/мин.

Вопросы

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назовите необходимые дополнительные исследования для подтверждения диагноза и ожидаемые результаты.
3. Приведите план лечения данного больного.
4. Показана ли данному больному заместительная почечная терапия и почему?

Задача 2

Больной В., 59 лет, обратился с **жалобами** на тянущие боли в поясничной области, одышку при незначительной нагрузке, затруднение глотания, увеличение языка в объеме, онемение кончиков пальцев, быструю утомляемость, выраженную общую слабость. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные, гипертоническую болезнь.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие. Пастозность лица, голеней и стоп. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 64 уд/мин, АД — 150/90 мм рт.ст. Язык гиперемирован, увеличен в объеме. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1,0 см. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Суточный диурез около 1700 мл/сут, никтурия.

Инструментальные исследования. ЭКГ: ритм синусовый, 58 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. АВ-блокада I степени. Одиочная наджелудочковая экстрасистола. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Вопросы

1. Сформулируйте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назовите необходимые дополнительные исследования для подтверждения диагноза и ожидаемые результаты.
3. Чем обусловлено возникновение у больного следующих симптомов: затруднение глотания, макроглоссия, онемение кончиков пальцев?
4. Какова лечебная тактика в отношении данного больного?

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Задача 1

Больной Д., 34 лет, при поступлении предъявлял **жалобы**: на периодические тянущие боли в поясничной области, отеки лица, голеней, лодыжек, стоп, головную боль при повышении АД до 150/100 мм рт.ст., сухость во рту, выраженную общую слабость.

Анамнез: впервые изменения в анализах мочи обнаружены в возрасте 14 лет (протеинурия 330 мг/л). Не лечился, не обследовался. Резкое ухудшение самочувствия в 20 лет (июнь 2014 г.) — появились сухость и горечь во рту, отеки на лице по утрам, отеки голеней, лодыжек, стоп — по вечерам, боли в поясничной области, выраженная общая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства: в общем анализе мочи — протеинурия 990 мг/л, в биохимическом анализе крови — креатинин — 223 мкмоль/л. Был госпитализирован в нефрологическое отделение, диагностирован хронический гломерулонефрит смешанный тип, обострение. ХБП С4 (СКФ — 27 мл/мин). Проведены курсы патогенетической терапии: пульс-терапия метилпреднизолоном (Метипредом*), циклофосамидом (Циклофосфаном*). Ремиссия заболевания не достигнута: в анализах крови нормализация показателя мочевины — 6,8 ммоль/л, снижение уровня креатинина до 135 мкмоль/л, но сохранялась протеинурия — 1,56 г/л. Проведен повторный курс пульс-терапии: Циклофосфаном*, Метипредом*, переведен на прием циклоспорина (Сандиммуна Неорала*) в дозе 50 мг/сут. С целью верификации морфологической формы хронического гломерулонефрита 15.09.14 проведена чрескожная пункционная биопсия почки: морфологически мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным нефритом и фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз.

Учитывая наличие у больного хроническим гломерулонефритом тубулоинтерстициального нефрита и фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза, начата непрерывная иммуносупрессорная терапия в виде пульс-терапии метилпреднизолоном (Метипредом[®]), циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]), увеличена доза циклоспорина (Сандиммуна Неорала[®]) до 100 мг/сут. На этом фоне уровень протеинурии 1,9–2,1 г/л, снижение уровня креатинина крови до 113 мкмоль/л. Последняя госпитализация в нефрологическое отделение в апреле 2016 г. В анализе мочи протеинурия 2,28 г/л, повышение уровня креатинина до 162 мкмоль/л, проведена пульс-терапия Метипредом[®]. Амбулаторно с патогенетической целью переведен на прием азатиоприна 50 мг 3 раза в сутки, учитывая плохую переносимость Сандиммуна Неорала[®]. В анализе мочи от 17.08.16 протеинурия 2,15 г/л, креатинин крови 91 мкмоль/л. Госпитализирован в нефрологическое отделение для проведения пульс-терапии.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела 36,6 °С. Конституция — гипертеник. Рост — 170 см, масса тела — 97 кг. ИМТ — 33,6 кг/м². Кожные покровы бледноватые, умеренной влажности. Видимые слизистые бледные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно — 3 см. Пастозность лица, голеней, лодыжек, стоп, век. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно звук легочный, аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости: правая граница в четвертом межреберье по правому краю грудины, верхняя — по верхнему краю III ребра, левая — по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, акцент II тона на аорте. Ритм сердца правильный, ЧСС — 70 в минуту; АД — 140/90 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена. Почки в положении лежа и стоя не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочевой пузырь не пальпируется. Суточный диурез около 1000 мл/сут, никтурия. Цвет мочи соломенно-желтый. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные и инструментальные исследования

- **Общий анализ крови:** гемоглобин — 130 г/л, эритроциты — $5,51 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 49%, тромбоциты — 178×10^9 /л, лейкоциты — $7,0 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 29%, эозинофилы — 1%,

моноциты — 9%, сегментоядерные нейтрофилы — 61%, палочко-ядерные нейтрофилы — 0%, СОЭ — 7 мм/ч.

- ▶ **Общий анализ мочи:** удельный вес — 1010, белок — 1,85 г/л, реакция — кислая, эпителий плоский — 0–1 в поле зрения, эпителий переходный — 0–1 в поле зрения, эритроциты измененные — 0–1 в поле зрения, лейкоциты — 0–2 в поле зрения, цилиндры гиалиновые — 0–1 в поле зрения.
- ▶ **Биохимический анализ крови:** мочевина — 7,76 ммоль/л, креатинин — 222 мкмоль/л, кальций — 1,94 ммоль/л, общий белок — 73 г/л, альбумины — 56 г/л, альфа 1 — 4%, альфа 2 — 11%, бета — 11%, гамма — 18%. Глюкоза — 5,4 ммоль/л, СРБ — положит., серомукоид — 0,31. СКФ — 43 мл/мин.
- ▶ **Проба Нечипоренко:** лейкоциты — 1980, эритроциты — 220. Суточная потеря белка 2,15 г/л.
 - **УЗИ органов мочевыводящей системы.** Заключение: уплотнение ЧЛС почек. Креатинин крови при выписке: 91 мкмоль/л. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 70 в минуту. Нормальное положение ЭОС.
- ▶ **Чрескожная пункционная биопсия почки от 2014 г.** Заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным нефритом и фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом.

Вопросы

1. Сформулируйте диагноз.
2. Укажите клинические синдромы гломерулонефрита данного пациента.
3. Какой метод исследования еще необходимо назначить для оценки фильтрационно-концентрационной функции почек?
4. Обоснуйте необходимость назначения сартанов или ингибиторов АПФ и статинов.

Задача 2

Больной К., 36 лет, госпитализирован в нефрологическое отделение с жалобами на отеки век по утрам, головную боль при повышении АД до 150/100 мм рт.ст., выраженную общую слабость.

Анамнез: в конце октября 2012 г. в возрасте 32 лет перенес лакунарную ангину, лечился в инфекционной больнице, впервые были выявлены изменения в анализах мочи (протеинурия 330 мг/л, эритроцитурия,