616.6
Н-58

...ество нефрологов России

НЕФРОЛОГИЯ



НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

АСМОК
Ассоциация медицинских обществ по качеству

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ПО КАЧЕСТВУ

НЕФРОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

Главный редактор
акад. РАН Н.А. Мухин

Научные редакторы
проф. В.В. Фомин,
проф. Л.В. Лысенко

Подготовлено под эгидой
Научного общества нефрологов России
и Ассоциации медицинских
обществ по качеству

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ 15434

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

ILMIY-TIBBIY
ADABIYOTLAR

УДК 616.6(035.3)
ББК 54.14я81
Н58

03-НРВ-1286

Краткое издание национального руководства подготовлено и рекомендовано Научным обществом нефрологов России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству

Н58 **Нефрология.** Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.

ISBN 978-5-9704-3788-9

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Нефрология. Национальное руководство», вышедшей под эгидой Научного общества нефрологов России и Ассоциации медицинских обществ по качеству. Руководство полностью обновлено и переработано, содержит современную актуальную информацию о методах диагностики и лечения основных нефрологических заболеваний.

В качестве авторов-составителей данного издания выступили ведущие специалисты-нефрологи Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ, научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.

Актуальность издания продиктована ограниченным выбором на рынке медицинской литературы отечественных компактных руководств такого уровня для повседневного использования врачами.

Руководство предназначено нефрологам, врачам-терапевтам, врачам общей практики, интернам, ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.6(035.3)
ББК 54.14я81

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

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».

© Коллектив авторов, 2014
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2016

ISBN 978-5-9704-3788-9

Оглавление

Предисловие 6
Участники издания 8
Список сокращений 14

Глава 1. Понятие о хронической болезни почек. *А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов* 20

Глава 2. Морфологические критерии прогрессирования хронических болезней почек. *В.А. Варшавский, Е.П. Голицына, Е.С. Столяревич, Е.М. Пальцева* 40

Глава 3. Диетотерапия при хронической болезни почек. *А.В. Смирнов, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.Н. Цыгин* 54

Глава 4. Основные нефрологические синдромы 83
4.1. Протеинурия и нефротический синдром. *В.В. Фомин, И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко* 83
4.2. Гематурия. *А.Н. Цыгин, В.В. Борисов* 92
4.3. Нефритический синдром. *Е.М. Шилов, Н.А. Мухин* 98
4.4. Артериальная гипертензия. *В.В. Фомин, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина* 104
4.5. Анемия при хронической болезни почек. *В.М. Ермоленко, В.Ю. Шило, Н.Н. Хасабов* 113
4.6. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена. *В.М. Ермоленко, В.Ю. Шило, К.Я. Гуревич* 129
4.7. Тубулопатии. *А.Н. Цыгин, М.С. Игнатова* 144
4.8. Острое почечное повреждение. *К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко* 156
4.9. Хроническая почечная недостаточность. *В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов, И.М. Кутырина* 168

Глава 5. Гломерулярные болезни. 195
5.1. Острый гломерулонефрит. *Т.Н. Краснова, А.Н. Цыгин, М.Ю. Каган, Е.М. Шилов* 195
5.2. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит. *Н.А. Мухин, Е.М. Шилов* 300
5.3. Мезангиопролиферативный (IgA) нефрит. *Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская* 214

5.4. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит. *А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, Ф.У. Дзгоева* 222
5.5. Болезнь минимальных изменений. *А.Н. Цыган* 239
5.6. Фокально-сегментарный гломерулосклероз. *Л.В. Лысенко, И.Н. Бобкова* 248
5.7. Мембранозная нефропатия. *И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко* 259
Глава 6. Поражение почек при системных заболеваниях 269
6.1. Системная красная волчанка. *Н.Л. Козловская, Е.В. Захарова* 269
6.2. АНЦА-ассоциированный системный васкулит. *Т.В. Бекетова* 287
6.3. Пурпура Шенлейна–Геноха. *С.В. Гуляев* 304
6.4. Узелковый полиартериит. *Т.В. Бекетова, Е.Н. Семенкова* 315
6.5. Поражение почек при смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С. *Н.Б. Гордовская, Л.В. Лысенко* 326
Глава 7. Диабетическая нефропатия. *В.А. Добронравов, М.В. Шестакова* 337
Глава 8. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии. *В.В. Фомин, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина, М.Л. Буланова, М.М. Батюшин* 350
Глава 9. Кардиоренальные взаимоотношения. *В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, В.В. Фомин, А.М. Шутов* 362
Глава 10. Ишемическая болезнь почек. *В.В. Фомин, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов* 377
Глава 11. Поражение почек при парапротеинемиях 389
11.1. Множественная миелома. *И.Г. Рехтина, Л.С. Бирюкова* 389
11.2. Болезнь отложения легких цепей. *И.Г. Рехтина, Л.С. Бирюкова* 394
11.3. В-клеточные лимфомы. *Е.В. Захарова, Е.С. Столяревич* 397
Глава 12. Фибриллярный гломерулонефрит. Иммунотактоидная нефропатия. *Е.П. Голицына, В.А. Варшавский, А.В. Бочарникова, И.Г. Рехтина* 405

Глава 13. Амилоидоз. *В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко* 413

Глава 14. Поражение почек при тромботических микроангиопатиях. *Н.Л. Козловская* 428

14.1. Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 428

14.2. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом 450

Глава 15. Тубулоинтерстициальные поражения 466

15.1. Острый и хронический пиелонефриты. *Н.Б. Гордовская, В.В. Борисов, С.О. Андросова* 466

15.2. Уратная нефропатия. *И.М. Балкаров, М.В. Лебедева* 479

15.3. Тубулоинтерстициальный нефрит. *В.В. Фомин, С.О. Андросова, Т.Н. Краснова* 487

Глава 16. Преэклампсия. *Н.Л. Козловская, Н.Б. Гордовская* 494

Глава 17. Поликистозная болезнь почек. *В.А. Добронравов, И.М. Кутырина* 510

Глава 18. ВИЧ-ассоциированная нефропатия. *В.В. Фомин* 519

Глава 19. Заместительная почечная терапия. 528

19.1. Гемодиализ. *В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков* 528

19.2. Перитонеальный диализ. *А.М. Андрусев* 536

19.3. Трансплантация почки. *Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким* 547

Глава 20. Болезни трансплантированной почки. *Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина* 571

20.1. Классификация патологии трансплантированной почки 571

20.2. Острое отторжение трансплантата 573

20.3. Хроническое отторжение трансплантата 580

20.4. Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина 583

20.5. Возвратные заболевания 588

Предметный указатель 594

Предисловие

Предлагаемая вниманию читателя книга «Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание» отражает основные разделы научно-практической деятельности прежде всего специалиста-нефролога, но также и представителей других клинических направлений, в работе которых различные нефрологические аспекты могут оказаться важными, иногда определяющими общий прогноз. В последние десятилетия лечебно-диагностические возможности в различных областях клинической медицины существенно расширились, возникли реальные предпосылки не только устранения отдельных проявлений болезни, но и существенного улучшения ее прогноза.

В настоящее время многие аспекты ведения нефрологического больного четко регламентированы, определены соответствующие терапевтические стратегии, что позволяет значительно замедлить, а в некоторых случаях предотвратить развитие почечной недостаточности и связанных с нею осложнений, в том числе сердечно-сосудистых. Именно поэтому первые три главы руководства посвящены проблеме ХБП — хронической болезни почек, различные стадии которой имеют свою прогностическую характеристику. Сегодня наднозологическое понятие «хроническая болезнь почек» является одним из клинических маркеров болезней XXI в. в ряду других социально значимых болезней (сердечно-сосудистых и легочных, рака и сахарного диабета), на борьбу с которыми в первую очередь направлены усилия специалистов здравоохранения.

С большим удовлетворением можно отметить тот факт, что данное руководство является отражением очередного этапа развития отечественной клинической нефрологии, которому предшествовал выход в свет двухтомных руководств: «Основы нефрологии» (1972) с участием 40 ведущих отечественных медиков и «Клиническая нефрология» (1983), изданных под редакцией академика Е.М. Тареева. Позже эти издания трансформировались в двухтомное руководство «Нефрология» (1995). В те же годы появились известные зарубежные руководства по нефрологии H.E. de Wardener, J. Hamburger и соавт., D.A.K. Black и N.F. Jones.

Одновременно с руководством «The Kidney» H.E. de Wardener, т. е. 55 лет назад, в СССР вышла фундаментальная монография «Нефриты», единственным (!) автором которой был Е.М. Тареев, общепризнанный выдающийся клиницист-энциклопедист, много сделавший для развития отечественной клиники внутренних болезней и, в частности, нефрологии.

Авторский коллектив представляемого Национального руководства отличается высоким научным и профессиональным уровнем, при этом представителей разных клинических школ объединяет стремление понять сущность разнообразных нефрологических проблем при обязательном их сопоставлении с изменениями, возникающими в разных органах и системах организма, что придает данному руководству четкий междисциплинарный характер.

Традиционные для нефрологических изданий разделы, несмотря на их краткость, содержат необходимую и современную информацию, включающую самые последние данные по патогенезу, клинической картине и лечению различных «терапевтических» заболеваний почек, в том числе привлекающих пристальное внимание клиницистов в последние годы (поражение почек при парапротеинемиях, тромботических микроангиопатиях, системных заболеваниях, амилоидозе). Специальная глава посвящена проблеме кардиоренальных взаимоотношений, которая в последнее время также привлекла большое внимание клиницистов. Безусловно, остается актуальной проблема заместительной почечной терапии, в развитии которой имеются известные достижения.

Вопросы лечения заболеваний почек рассмотрены с этиологических и патофизиологических позиций, обоснованы принципы применения современных генно-инженерных лекарственных средств, критически оценены последние европейские рекомендации по диагностике и лечению отдельных клинико-морфологических вариантов гломерулонефрита и основных нефрологических синдромов, имеющих ведущее значение на разных стадиях хронической болезни почек, включая диализную. Заслуживают внимания главы, посвященные последним достижениям трансплантологии и особенностям трансплантационной нефропатии.

Компактность, насыщенность важными и современными представлениями о нефрологии и ее междисциплинарной позиции позволяют надеяться на то, что данное руководство будет полезно не только для нефрологов, но и для специалистов разных направлений теоретической и практической медицины.

Участники издания

Андросова Светлана Олеговна — канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Андрусев Антон Михайлович — канд. мед. наук, заведующий 4-м нефрологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Балкаров Игорь Михайлович — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Батюшин Михаил Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии № 2, заведующий нефрологическим отделением клиники ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель лаборатории экспериментальной нефрологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, председатель Ростовского областного общества нефрологов, главный нефролог Южного и Северо-Кавказского федеральных округов

Бекетова Татьяна Валентиновна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН

Бирюкова Людмила Семеновна — д-р мед. наук, проф., заведующая отделением полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

Бобкова Ирина Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, заведующая отделом нефрологии НИО нефрологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Борисов Владимир Викторович — д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Бочарникова Анна Викторовна — канд. мед. наук, заведующая лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Буланова Майра Латыповна — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Варшавский Владимир Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Голицына Екатерина Петровна — канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гордовская Надежда Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гуляев Сергей Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гуревич Константин Яковлевич — д-р мед. наук, проф., медицинский директор Fresenius Medical Care в России

Дзгоева Фатима Урузмаговна — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Добронравов Владимир Александрович — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заместитель директора НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Ермоленко Валентин Михайлович — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Захарова Елена Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина»

Земченков Александр Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий отделением диализа СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Игнатова Майя Сергеевна — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, профессор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Каган Михаил Юдович — нефролог высшей категории ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга

Каюков Иван Глебович — д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии и диализа, заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Ким Ирина Геннадьевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России

Козловская Наталья Львовна — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Костюченко Альфред Львович (1937–2004) — д-р мед. наук, проф., профессор Военно-Медицинской академии, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии СПбМАПО

Краснова Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Кутырина Ирина Михайловна — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Кучер Анатолий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора НИИ нефрологии клиники ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Лебедева Марина Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Лысенко Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Милованов Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИО нефрологии НИЦ, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Моисеев Валентин Сергеевич – д-р мед. наук, проф., академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Мухин Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., академик РАН, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, директор Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, президент Российского научного общества нефрологов

Николаев Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Пальцева Екатерина Михайловна – д-р мед. наук, заведующая иммуногистохимическим отделением ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН

Рамеев Вилен Вилевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних профессиональных болезней и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

Семенкова Евгения Николаевна — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Смирнов Алексей Владимирович — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, вице-президент Российского научного общества нефрологов

Столяревич Екатерина Сергеевна — д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, вице-президент Российского научного общества нефрологов

Томилина Наталья Аркадьевна — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая отделом нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, вице-президент Российского научного общества нефрологов

Фомин Виктор Викторович — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Хасабов Николай Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Цыгин Алексей Николаевич — д-р мед. наук, проф., руководитель нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАН

Швецов Михаил Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии НИО нефрологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Шестакова Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, директор Института диабета, заместитель директора по научной работе ФГУ «Эндокринологический научный центр» Росмедтехнологий

Шило Валерий Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, медицинский директор сети диализных центров ООО «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс»

Шилов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный специалист-нефролог Минздрава России, вице-президент Российского научного общества нефрологов

Шутов Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Список сокращений

℘ — лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ
* — торговое название лекарственного препарата
АГ — артериальная гипертензия
аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром
АД — артериальное давление
АДМА — асимметричный диметиларгинин
АДПБП — аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
АЗС — адинамическое заболевание скелета
аКЛ — антитела к кардиолипину
АЛТ — аланиламинотрансфераза
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АП — ангиопластика
АПД — автоматизированный перитонеальный диализ
АПК — антигенпредставляющие клетки
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРПБП — аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
аСБ — антенатальный синдром Бартера
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитела
АТП — аллогенная трансплантация почки
АФЛ — антифосфолипидные антитела
АФС — антифосфолипидный синдром
БКК — блокатор кальциевых каналов
БМ — базальная мембрана
БМИ — болезнь минимальных изменений
БМК — базальная мембрана капилляров
БОЛЦ — болезнь отложения легких цепей
БПВН — быстропрогрессирующий волчаночный нефрит
БПГН — быстропрогрессирующий гломерулонефрит
БПД — болезнь плотных депозитов
БПНС — быстропрогрессирующий нефритический синдром
БРА — блокаторы рецептора ангиотензина
БЭН — белково-энергетическая недостаточность
ВА — волчаночный антикоагулянт
ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз
ВДП — верхние дыхательные пути
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВКЖ — внеклеточная жидкость
ВКМ — внеклеточный матрикс
ВН — волчаночный нефрит

ГБМ — гломерулярная базальная мембрана
ГД — гемодиализ
ГДФ — гемодиафильтрация
ГК — глюкокортикоидой терапии
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ГМК — гладкомышечные клетки
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка
ГН — гломерулонефрит
ГНФ — гидронефроз
ГПА — гранулематоз с полиангиитом
ГС — гломерулосклероз
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ДА — дарбэпоэтин альфа
ДВС — внутрисосудистое свертывание
ДН — диабетическая нефропатия
ДП — диализный перитонит
ДР — диализирующий раствор
ДРТА — дистальный ренальный тубулярный ацидоз
ДТ — диетотерапия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗПТ — заместительная почечная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБП — ишемическая болезнь почек
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИК — иммунный комплекс
иКН — ингибиторы кальциневрина
ИЛ — интерлейкин
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМП — инфекции мочеполовых путей
ИМС — изолированный мочевой синдром
ИМТ — индекс массы тела
иПТГ — интактный паратиреоидный гормон
ИСП — иммуносупрессия
иПС — ингибиторы пролиферативного сигнала
ИТН — иммунотактоидная нефропатия/гломерулопатия
КГ — концентрационный градиент
КИМ — комплекс интима-медиа
ККСК — концентрация креатинина в сыворотке крови
КОС — кислотно-основное состояние
КРК — кардиоренальный континуум
КРС — кардиоренальный синдром
кСБ — классический синдром Бартера
ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛЖ — левый желудочек
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛС — лекарственные средства
ЛЦ — легкие цепи
МАК — мембраноатакующий комплекс
МАУ — микроальбуминурия
МБД — малобелковая диета
МВП — мочевыводящие пути
МВС — мочевыводящая система
МДН — масса действующих нефронов
МезМ — мезангиальный матрикс
МКБ — мочекаменная болезнь
МКН-ХБП — минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек
МКГН — мезангиокапиллярный гломерулонефрит
ММ — множественная миелома
ММП — матриксная металлопротеиназа
МН — мембранозная нефропатия
МНН — международное номенклатурное название
МНО — международное нормализованное отношение
МПА — микроскопический полиангиит
МПО — миелопероксидаза
МПГН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МС — мочевой синдром
МЦР — микроциркуляторное русло
НД — несахарный диабет
ННД — нефрогенный несахарный диабет
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НС — нефротический синдром
ОВГ — острый вирусный гепатит
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОГН — острый гломерулонефрит
ОКН — острый канальцевый некроз
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — острое почечное повреждение
ОПСГН — острый постстрептококковый гломерулонефрит
ОФП — остаточная функция почек
ОХ — общий холестерин
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПБП — поликистозная болезнь почек

ПД – перитонеальный диализ
ПДГ – продукты деградации глюкозы
ПГА – псевдогипоальдостеронизм
ПКБП – поликистозная болезнь почек
ПМ – перитонеальная мембрана
ПН – почечная недостаточность
ПР-3 – протеиназа 3
ПРТА – проксимальный ренальный тубулярный ацидоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТГрП – паратгормонрезистентный протеин
ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПУ – протеинурия
ПШГ – пурпура Шенлейна–Геноха
ПЩЖ – паращитовидная железа
ПЭ – преэклампсия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАТ – ренальный аллотрансплантат
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
РОД – ренальная остеодистрофия
РФ – ревматоидный фактор
рСКФ – расчетная формула СКФ
рЭПО – рекомбинантный эритропоэтин
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
сАМР – аденозин-3',5' циклический монофосфат
СВ – системный васкулит
СГ – синдром Гительмана
СД – сахарный диабет
СДТ1 – сахарный диабет 1 типа
СДТ2 – сахарный диабет 2 типа
СЗП – свежезамороженная плазма
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка
СКГ – смешанная криоглобулинемия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПА – стеноз почечных артерий
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ССЭ – средства, стимулирующие эритропоэз

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 75434
ILMIY-TIBBIY ADABIYOTLAR

стБВА – стандартизованный белковый эквивалент общего выведения азота
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТП – трансплантация почки
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТФР – трансформирующий фактор роста
тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
УЗДГ – ультразвуковая допплерография
УП – узелковый периартериит
УФ – ультрафильтрация
ФГН – фибриллярный гломерулонефрит/нефропатия
ФКМ – фазово-контрастная микроскопия
ФНО – фактор некроза опухоли
ФР – фактор риска
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз
ФСП – фосфатсвязывающий препарат
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
Х-ГФР – Х-сцепленный гипофосфатемический рахит
ХОТ – хроническое отторжение трансплантата
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХТ – химиотерапия
ХТГ – хроническая трансплантационная гломерулопатия
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦН – цилиндр-нефропатия
ЦНС – центральная нервная система
ЩР – щелочная фосфатаза
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭПО – эритропоэтин
ЭхоКГ – эхокардиография
CaBP – кальцийсвязывающий белок
EGF – эпидермальный фактор роста
ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами
ESRD – end stage renal disease
FGF-23 – фактор роста гиперфосфатемии 23
HAART – высокоактивная антиретровирусная терапия (Highly Active Antiretroviral Therapy)
Hb – гемоглобин
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С

HELLP-синдром	– вариант тяжелого течения преэклампсии, характеризующийся наличием гемолиза эритроцитов, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией.
HIF	– индуцируемый гипоксией фактор
HLA	– главный комплекс гистосовместимого человека
IgG	– иммуноглобулин G
IGF-1	– инсулиноподобный фактора роста 1
MAPK	– митогенактивируемая протеинкиназа
MHC	– главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex)
PAT-I	– ингибитор активатора плазминогена
PET	– тест перитонеального равновесия (Peritoneal Equilibration Test)
PRCA	– парциальная красноклеточная аплазия
$T_{1/2}$	– время полувыведения
TGF	– трансформирующий фактор роста
TIMP	– ингибиторы матриксных протеиназ
TNF	– фактор некроза опухоли
TSAT	– трансферрин
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста

Глава 1

Понятие о хронической болезни почек

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов

На рубеже XX и XXI вв. мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение, – пандемией хронических неинфекционных болезней, которые ежегодно уносят миллионы жизней, приводят к тяжелым осложнениям, связанным с потерей трудоспособности и необходимостью высокозатратного лечения. Среди них заболевания почек занимают важное место из-за значительной распространенности, резкого снижения качества жизни, высокой смертности и приводят к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии – диализа и пересадки почки.

В то же время развитие медицинской науки и фармакологии в конце XX в. заложило основы для разработки ряда высокоэффективных и сравнительно дешевых подходов к профилактике, позволяющих существенно замедлить прогрессирование хронических заболеваний почек, снизить риск развития осложнений и затраты на лечение. Такие подходы оказались применимы к подавляющему большинству пациентов с почечной патологией независимо от ее причины.

Данные обстоятельства требуют от систем здравоохранения принципиально новой стратегии в отношении дефиниции и стратификации тяжести хронической почечной патологии. Вместе с тем в медицине (в том числе отечественной) до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрикации различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и универсальная терминология. Назрела необходимость выработки простых критериев и универсальной классификации, позволяющих оценивать степень дисфункции почек, прогноз и четко планировать те или иные лечебные воздействия. Общепризнанная трактовка тяжести поражения почек необходима также для решения медико-социальных и медико-

экономических проблем. Только на основе универсальных подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на этой базе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, а также планировать необходимые финансовые затраты.

Исторически первая попытка решения этих проблем была инициирована в начале XXI в. Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation – NKF). Проведенный анализ многочисленных публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний почек, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий лег в основу концепции **хронической болезни почек** (ХБП; chronic kidney disease – CKD). В дальнейшем в разработке данной модели принимали участие эксперты Европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) и ряда национальных нефрологических ассоциаций.

К настоящему времени понятие и классификация ХБП получили мировое признание.

Код по МКБ-10

До последнего времени понятие «ХБП» в МКБ-10 отсутствовало. Однако сейчас соответствующие изменения внесены. Следует отметить, что устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код N18). Коды N18.1–N18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП (табл. 1-1).

Таблица 1-1. Соответствие стадий хронической болезни почек кодировке МКБ-10 (с изменениями от октября 2007 г.)* (http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf)

Стадия ХБП	Код по МКБ-10 (с поправками от октября 2007 г.)**	Описание по МКБ-10
1	N18.1	ХБП 1 стадии, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ (>90 мл/мин)
2	N18.2	ХБП 2 стадии, повреждение почек с незначительно сниженной СКФ (60–89 мл/мин)

Окончание табл. 1-1

Стадия ХБП	Код по МКБ-10 (с поправками от октября 2007 г.)**	Описание по МКБ-10
3а	N18.3	ХБП 3 стадии, повреждение почек с умеренно сниженной СКФ (30–59 мл/мин)
3б		
4	N18.4	ХБП 4 стадии, повреждение почек с выраженным снижением СКФ (15–29 мл/мин)
5	N18.5	ХБП 5 стадии, хроническая уремия, терминальная стадия заболевания почек [включая случаи ЗПТ (диализ и трансплантация)]

* Для обозначения этиологии ХБП следует использовать соответствующие коды заболеваний.

** Кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

Эпидемиология

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также ожирение и метаболический синдром. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения.

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста; снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26%. Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи данной категории больных.

По данным официальной статистики, почечная смертность относительно низкая. Это связано с развитием методов заме-

стительной терапии (диализ и трансплантация почки), а также с тем, что непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому в официальных отчетах случаи смерти больных с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как основного фактора сердечно-сосудистого риска игнорируется.

Снижение функции почек, по современным представлениям, является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено рядом метаболических и гемодинамических нарушений, которые развиваются у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, когда возникают и выходят на первый план нетрадиционные, почечные факторы сердечно-сосудистого риска: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и др.

Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат. В первую очередь это касается проведения заместительной почечной терапии — диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью, развивающейся в исходе нефропатий различной природы. По ориентировочным оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х гг. ежегодно выделялось 70–75 млрд долларов. В США расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение заместительной почечной терапии, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% общего числа больных, охваченных данной системой.

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2007 г. различные виды заместительной почечной терапии получали более 20 тыс. человек, ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,5%. В нашей стране средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в России в течение последних 10 лет, обеспеченность населения РФ этими видами лечения остается в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию, использу-

ются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек — не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия. Она требует, с одной стороны, перестройки и усиления нефрологической службы не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии, но и укрепления ее структур, направленных на проведение этиотропного, патогенетического и нефропротективного лечения с целью предотвращения терминальной почечной недостаточности. С другой стороны, необходима всемерная интеграция нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов. Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов как к профилактике, так и к диагностике и лечению нефропатий разной природы, создает предпосылки для решения этих важных задач здравоохранения.

Этиология

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, прогрессирования заболевания при повреждениях органа разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Среди различных этиологических факторов следует специально выделить группу причин, индуцирующих генерализованную патологию сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и развитие ХБП как ее компонента — с другой. Эти воздействия включают гипергликемию, артериальную гипертензию, гиперурикемию, гиперлипидемию, ожирение и ряд других факторов, запускающих механизмы повреждения сосудистой стенки, в том числе и сосудистой системы почек. К группе возникающих таким образом сосудистых нефропатий относят диабетическую нефропатию и поражения почек гипертензивной [гипертензивный нефросклероз, тромботическая микроангиопатия (ТМА) при злокачественной артериальной гипертензии] и/или атеросклеротической природы [нефроангиосклероз, ишемическая болезнь почек (ИБП), атероэмболическое поражение почек]. Важная особенность таких нефропатий — их возникновение

на фоне уже существующей патологии сердечно-сосудистой системы либо их одновременное развитие. Дальнейшее сосуществование почечной и кардиоваскулярной патологии неизбежно сопряжено с их взаимовлиянием, ускоряющим прогрессирование сердечно-сосудистого заболевания и ХБП (кардиоренальный континуум). Именно сосудистая природа ХБП привлекает к себе все больше внимания в связи с результатами специальных популяционных исследований, демонстрирующих значительную распространенность латентно протекающих поражений почек (особенно среди пациентов пожилого возраста). Главным образом именно эти заболевания определяют тенденцию к расширению спектра болезней почек и значимую роль ХБП в кардиоваскулярной летальности населения.

Другая важная составляющая этиологии ХБП, которую следует специально подчеркнуть, — ятрогенные воздействия, роль которых в последние годы все более возрастает в связи с внедрением в практику новых лекарственных препаратов и различных рентгеноконтрастных методов исследований.

Профилактика

Цель профилактики ХБП — устранение или минимизация факторов риска ее развития в соответствии с принципами доказательной медицины.

Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска. Основой первичной профилактики ХБП являются диспансерное наблюдение представителей групп риска, разработка индивидуальных медицинских рекомендаций по контролю модифицируемых факторов риска и контроль за их выполнением.

Наличие ХБП следует считать важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с отсутствием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но страдающие ХБП стадий 1–2 и альбуминурией А1 относятся к группе среднего риска; пациенты с ХБП стадий 1–2 и альбуминурией А2–А3 или ХБП стадии 3а независимо от уровня альбуминурии/протеинурии относятся к группе высокого риска; пациенты с ХБП стадий 3б–5 независимо от уровня альбуминурии/протеинурии и традиционных факторов риска принадлежат к группе очень высокого риска.

Выраженность нарушения функции почек тесно связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При этом даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или появление сравнительно небольшой протеинурии/альбуминурии связано с нарастанием риска развития кардиоваску-

лярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности. Все это дает основания рассматривать пациентов с ХБП как самостоятельную важную группу сердечно-сосудистого риска и требует тщательной стратификации таких больных. При этом при оценке степени сердечно-сосудистых рисков следует пользоваться общепринятыми градациями.

Вторичная профилактика ХБП должна быть одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования ХБП (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция).

Рено- и кардиопротекция представляет собой двуединую задачу, требующую комплексного подхода, поскольку прогрессирующее снижение функции почек и развитие сердечно-сосудистых осложнений тесно взаимосвязаны, и каждый из этих факторов имеет решающее значение для общего прогноза. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной гибели пациентов с ХБП, в то же время почечная дисфункция и альбуминурия — важнейшие факторы сердечно-сосудистого риска.

Общность причин (артериальная гипертензия, нарушения углеводного, жирового, пуринового, фосфорно-кальциевого обмена и др.) и механизмов прогрессирования [например, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза] поражения почек и сердечно-сосудистой системы дает основание особо выделять методы профилактики, нелекарственного и лекарственного лечения с двойным положительным эффектом: рено- и кардиопротективным, что имеет большое значение для пациентов с ХБП. К ним относятся низкосолевая диета, борьба с ожирением и курением, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, подавляющими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина], статинами, некоторыми блокаторами кальциевых каналов и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Эффективность новых методов лечения пациентов с ХБП следует оценивать в первую очередь по их влиянию на комбинированный исход, включающий развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений.

При профилактике ХБП также необходимо рекомендовать мероприятия по оптимизации физической активности и отказ от чрезмерного употребления алкоголя.

Общие принципы снижения сердечно-сосудистого риска, закрепленные в соответствующих национальных рекомендаци-

ях, сохраняют силу и для пациентов с ХБП, поскольку снижение функции почек способствует усугублению или появлению *de novo* целого ряда традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия, воспаление) и значительно потенцирует их негативное влияние на прогноз. В то же время, проводя кардиопротективные мероприятия, необходимо учитывать особенности пациентов с ХБП 3–5 стадии: опасность диеты, богатой калием, повышенный риск осложнений ингибиторов АПФ и других препаратов, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, низкую эффективность и риск нежелательных явлений тиазидных мочегонных и др.

Скрининг

Под скринингом ХБП следует понимать раннюю диагностику как самой ХБП, так и факторов риска (ФР) ее развития. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать целый ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др.

С одной стороны, многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение. С другой стороны, результаты многочисленных исследований указывают на то, что кардиоваскулярные риски, которые в кардиологии принято относить к нетрадиционным (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.), ассоциируются и, скорее всего, обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек

Выделяют факторы риска развития ХБП и ее прогрессирования (которые во многом повторяют факторы риска развития, но также включают ряд клинических характеристик ХБП), каждую группу которых разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска развития ХБП относят: пожилой возраст, мужской пол, исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении), расовые и этнические особенности, наследственные

факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП), к модифицируемым — диабет, артериальную гипертензию, аутоиммунные болезни, хроническое воспаление/системные инфекции, инфекции и конкременты мочевых путей, обструкцию нижних мочевых путей, лекарственную токсичность, высокое потребление белка, дислипопротеидемию, табакокурение, ожирение/метаболический синдром, гипергомоцистеинемию, беременность. Немодифицируемые факторы риска прогрессирования ХБП полностью аналогичны немодифицируемым факторам ее развития. Модифицируемыми факторами риска прогрессирования ХБП являются персистирующая активность основного патологического процесса, высокие уровни системного артериального давления (АД) и протеинурии, плохой метаболический контроль сахарного диабета (СД), ожирение/метаболический синдром, дислипопротеидемия, табакокурение, анемия, метаболический ацидоз, беременность, нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз), высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей.

Всем пациентам с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП следует проводить регулярные обследования с определением рСКФ и уровня альбуминурии/протеинурии не реже 1 раза в год. Проблема скрининга ХБП, учитывая ее высокую распространенность и трудности ранней диагностики, очень серьезна. Решение данной задачи возможно только при тесном сотрудничестве нефрологов и врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов, диабетологов, урологов, других специалистов. Объем и частота исследований, подходы к скринингу ХБП у представителей тех или иных групп риска должны включаться в соответствующие национальные рекомендации, как это сделано в отношении скрининга диабетической нефропатии.

Классификация

В практической работе ХБП следует разделять на стадии в зависимости от значений СКФ.

Суммарный анализ многочисленных публикаций показал, что почечный и кардиоваскулярный прогноз существенно зависит от величины СКФ. Поэтому уже в первом варианте классификации ХБП было предложено разделять ее на пять стадий. Этот основной принцип стратификации тяжести данного состояния сохраняется до настоящего времени. Однако накопление новых данных заставило несколько его модифицировать. Прежде всего это касается 3 стадии ХБП.

Поэтому в настоящее время следует рекомендовать следующую стратификацию тяжести ХБП по уровню СКФ (табл. 1-2).

Таблица 1-2. Стратификация стадий хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации

Стадия ХБП	Характеристика функции почек	Уровень СКФ
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

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).

Существующие к настоящему времени данные, включая и метаанализ более 1,5 млн наблюдений, определенно указывают, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня мочевой экскреции альбумина в любом диапазоне СКФ.

Поэтому необходимо проводить градацию выраженности альбуминурии/протеинурии по критериям, представленным в табл. 1-3.

Таблица 1-3. Стадии альбуминурии/протеинурии

Стадия	Описание	Границы (альбумин, мг/креатинин, г)
A0	Оптимальная	<10
A1	Повышенная	10–29
A2	Высокая	30–299
A3	Очень высокая	300–1999
A3	Нефротическая	≥2000

Очевидно, что у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом или перитонеальным диализом, необходимость индексации альбуминурии/протеинурии отпадает.

Патогенез

Современная концепция патогенеза ХБП была сформулирована в начале 80-х гг. прошлого века B.M. Brenner и соавт. К этому времени, после серии последовательных и многосторонних исследований, окончательно стало ясно, что в основе

прогрессирования хронических заболеваний почек независимо от их этиологии лежат универсальные, неспецифические механизмы, конечным результатом действия которых считают гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз и, наконец, нефросклероз (табл. 1-4). В настоящее время не вызывает сомнения, что специфические патогенетические механизмы, обусловленные непосредственно характером заболевания, определяют его течение лишь в начальной стадии, тогда как далее, по мере уменьшения массы действующих нефронов (МДН), инициируется каскад гемодинамических, клеточных

Таблица 1-4. Группы факторов, действие которых на разных уровнях инициирует и/или поддерживает прогрессирование хронической болезни почек

Группы	Факторы
Функционально-адаптивные механизмы	Гиперперфузия клубочков. Внутриклубочковая гипертензия Гиперфильтрация Гипоперфузия почек Гипоксия интерстиция Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)
Структурно-клеточные адаптивные механизмы	Увеличение диаметра капилляров клубочка Гипертрофия структур почек Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек Гломерулосклероз Тубулоинтерстициальный склероз
Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения	Цитокины Факторы роста Пептиды (макромолекулы)
Метаболические и эндокринные механизмы	Высокое потребление белка Дислипопротеидемия Нарушения минерального обмена Гиперпаратиреоз Гиперурикемия Анемия
Врожденные и генетические факторы	Врожденное уменьшение количества нефронов Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ

и молекулярных процессов, завершающихся формированием фиброза как универсального механизма репарации органов и тканей. Следует отметить, что факторы, участвующие в формировании нефрофиброза, можно условно сгруппировать в зависимости от уровня их участия в этом процессе. Вопрос об относительной значимости какого-либо из них в каждом конкретном случае пока остается открытым, но, по-видимому, она во многом зависит от этиологии ХБП. Например, при диабетической нефропатии возрастает значение гиперперфузии и гиперфильтрации, развивающихся под действием гипергликемии. Важную роль при этом заболевании играют и генетические факторы. Однако при ИБП, развитии хронической трансплантационной нефропатии ведущим фактором прогрессирующего нефросклероза следует считать ишемию почечной паренхимы. Таким образом, характер основного заболевания зависит от влияния различных факторов прогрессирования. Реализацию их действия осуществляет единый, ключевой механизм – активация внутрипочечной локальной РААС с гиперпродукцией ангиотензина II. Действие последнего через каскад клеточных и молекулярных процессов приводит в конечном счете к склерозу почечной паренхимы, функциональным эквивалентом которого считают прогрессирующее снижение функции почек, отражающее прогрессирование ХБП.

Диагностика

Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев:

- наличие любых клинических маркёров повреждения почек, подтвержденных с интервалом не менее 3 мес;
- любые маркёры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при его прижизненном морфологическом исследовании или визуализации;
- снижение СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2 в течение 3 мес и более вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Диагностика ХБП может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркёров почечного повреждения в зависимости от клинической ситуации.

В соответствии с определением для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия маркёров повреждения почек как минимум с 3-месячным интервалом. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ <60 мл/мин в том случае, если СКФ <60 мл/мин выступает в роли единственного маркёра ХБП. Для диагностики ХБП может оказаться достаточным однократное исследование, если

оно недвусмысленно указывает на необратимые структурные изменения органа (данные визуализирующих инструментальных методов или прижизненного морфологического исследования).

Для оценки СКФ в широкой (амбулаторной) клинической практике следует применять значения этого показателя, полученные на основании расчетных формул (рСКФ), включающих пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови; клиренсовые методы при необходимости точного определения СКФ у конкретного пациента целесообразно использовать в условиях стационара.

Недопустимо использование только концентрации креатинина в сыворотке крови с целью оценки функции почек; у больных с ХБП каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации должно сопровождаться расчетом СКФ.

Несмотря на то что золотым стандартом измерения СКФ по-прежнему остаются трудоемкие клиренсовые методики с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента, для широкой практической работы вполне могут быть использованы и весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Все это стало стимулом для создания новых подходов к определению рСКФ. Один из них — метод CKD-EPI. По имеющимся сведениям, оценки СКФ, проведенные с помощью CKD-EPI, лучше соотносятся с данными, полученными референтными способами. Полученные данные позволяют рекомендовать CKD-EPI-метод оценки рСКФ как наиболее пригодный в амбулаторной клинической практике в настоящее время.

Ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ неприемлемо: нестандартные размеры тела (пациенты с ампутированными конечностями); выраженные истощение и ожирение (ИМТ <15 и >40 кг/м^2); беременность; заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); параплегия и квадриплегия; вегетарианская диета; быстрое снижение функции почек (острый и быстропрогрессирующий нефритические синдромы); перед назначением нефротоксичных препаратов; при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии; больные с почечным трансплантатом.

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–Голта, CKD-EPI, MCQ неприменимы у детей.

У каждого больного ХБП следует выполнять исследование уровня альбуминурии/протеинурии, поскольку этот показатель имеет важное значение для диагностики ХБП, оценки прогноза ее течения, риска сердечно-сосудистых осложнений, а также для 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 <0,5 г/сут (или ее эквивалента по определению отношения общий белок/креатинин).

В настоящее время есть данные, позволяющие утверждать, что скрининг-диагностика ХБП должна проводиться только на базе одновременной оценки двух основных показателей — СКФ и альбуминурии/протеинурии. Такой подход занимает центральное место в первичной диагностике ХБП также и потому, что эти показатели используются для определения прогноза, контроля течения и/или темпов прогрессирования на фоне терапии.

При любой форме ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек (нозологии). В исключительных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины или до проведения окончательной диагностики или когда диагноз почечного заболевания не удается установить несмотря на тщательно проведенное обследование.

В медицинской документации на первом месте следует указывать нозологический диагноз и основные проявления заболевания; термин ХБП с указанием стадии по СКФ, индекса альбуминурии/протеинурии, вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) следует отмечать после описания нозологической формы.

Дифференциальную диагностику проводят с острыми почечными повреждениями и хроническими заболеваниями почек. Важнейший критерий ХБП — наличие клинико-лабораторных и/или клинических признаков заболевания почек на протяжении 3 мес и более, а при их отсутствии — подтвержденное в течение этого же срока снижение СКФ менее 60 мл/мин.

Клиническая картина

Клиническая картина ХБП 1 и 2 стадии определяется симптомами конкретного заболевания, вызвавшего хроническую патологию почек. На 3 стадии ХБП, т.е. при СКФ ниже 60 мл/мин,

возникают клинические признаки, определяемые собственно дисфункцией почек: слабость, снижение аппетита, похудание, анемия (примерно у трети больных). Важный симптом этой стадии болезни — артериальная гипертензия. Ее обнаруживают примерно у 80% больных. Часто она протекает бессимптомно, сопровождается головными болями лишь при уровне АД 190–200/100–110 мм рт.ст. В этой же стадии отмечают полидипсию, умеренную полиурию и никтурию, обусловленные нарушением осмотического концентрирования мочи вследствие прогрессирования нефросклероза (тубулоинтерстициального фиброза). В клинической картине 4 и 5 стадий ХБП преобладают проявления уремического синдрома.

Лечение

Объем и направленность лечебно-диагностических мероприятий у больных с ХБП определяются выраженностью снижения функции почек (стадией ХБП). При этом очень трудно провести грань между подходами к лечению, вторичной и даже первичной профилактикой. Общие подходы к первичной, вторичной профилактике и лечению ХБП представлены в табл. 1-5.

Пациентам с ХБП или наличием ее ФР при необходимости следует давать рекомендации по терапевтическому изменению стиля жизни. Результаты ряда сообщений свидетельствуют о том, что значения индекса массы тела (ИМТ) >25 кг/м^2 ассоциируются с нарастанием риска развития ТПН при длительном наблюдении у молодых людей, даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Поэтому пациентам с ХБП и/или наличием ее ФР при избыточной массе тела должны даваться рекомендации по ее снижению.

Курение — дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии. При этом негативное влияние курения на состояние почек наблюдают как у мужчин, так и у женщин. Однако наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников.

Хорошо известно, что высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей четко ассоциируется с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, служит важной детерминантой повреждения почек и сердца. Однако повреждающее действие высокосолевых диет на целевые органы не исчерпывается их влиянием на системную гемодинамику. На фоне высокого потребления соли усиливаются эффекты ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, при значительном содержании хлорида натрия в рационе в эндотелии почек и аорты выявлялось нарастание экспрессии

трансформирующего фактора роста β, профибротического цитокина. Современные данные дают основание рекомендовать для пациентов с ХБП или представителей групп риска суточное потребление натрия не более 2,4 г (<6,0 г поваренной соли).

Таблица 1-5. Направленность практических мероприятий по профилактике хронической болезни почек в зависимости от ее стадии

Стадия ХБП	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития
1 (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
2 (начальное снижение)	Мероприятия по стадии 1 + оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
3а, б (умеренное снижение)	Мероприятия по стадии 2 + выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (анемия, дизэлектролитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, белково-энергетическая недостаточность)
4 (выраженное снижение)	Мероприятия по стадии 3 + подготовка к заместительной почечной терапии
5 (терминальная 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)

В настоящее время лекарственная нефротоксичность становится одним из важных факторов инициации и прогрессирования ХБП. Особенно значимыми являются последствия непрерывного нарастания числа рентгеноконтрастных процедур. Даже кратковременное транзиторное ухудшение функции почек после введения рентгеновского контраста ассоциируется с ухудшением почечного и сердечно-сосудистого прогноза и нарастанием уровня общей смертности.

Целевыми уровнями АД у пациентов с ХБП следует считать: систолическое артериальное давление 120–139 мм рт.ст., диастолическое <90 мм рт.ст.; для пациентов с сахарным диабетом или протеинурией >1,0 г/сут, целевой уровень систолического АД 120–129 мм рт.ст., диастолического <80 мм рт.ст. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД менее 120 мм рт.ст. следует избегать.

Пациентам с ХБП и артериальной гипертензией, нуждающимся в фармакологической коррекции для достижения целевых уровней артериального давления, в качестве препаратов первой линии следует назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента I (иАПФ) или блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано

Пациентам с ХБП и наличием альбуминурии/протеинурии А2–А3 стадии следует назначать иАПФ или БРА даже при отсутствии артериальной гипертензии, поскольку указанные выше препараты обладают антипротеинурическим эффектом.

Необходимость применения иАПФ или БРА определяется тем, что препараты обоих классов проявляют рено- и кардиопротекторные свойства, не зависящие от их воздействия на системную гемодинамику.

Следует иметь в виду, что достичь целевых уровней артериального давления при использовании монотерапии крайне сложно. Обычно для решения данной задачи приходится применять комбинацию двух и более лекарств с разными механизмами действия. Комбинированое применение иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов с теоретической точки зрения представлялось оправданным, поскольку они блокируют РААС на разном уровне. Однако итоги недавно завершенного крупного многоцентрового исследования ONTARGET показали, что комбинация телмисартана и рамиприла действительно обеспечивает лучший контроль альбуминурии. Тем не менее частота нежелательных исходов («первичные почечные конечные точки») — переход на диализ (либо острый, либо хронический), удвоение концентрации сывороточного креатинина и смерть — оказалась достоверно большей при комбинированном применении телмисартана и рамиприла, чем при использовании каждого из препаратов по отдельности. Поэтому комбинированная терапия может назначаться с осторожностью больным с выраженной (нефротической) протеинурией, если монотерапия не дает эффекта.

В качестве основных антипротеинурических лекарств (и одновременно антигипертензивных препаратов, а также средств рено- и кардиопротекции) при ХБП применяют иАПФ

и БРА. Назначение представителей этих фармакологических групп обязательно в 3 стадии ХБП независимо от уровня АД. В то же время данные препараты во многих ситуациях должны рассматриваться и на более ранних стадиях ХБП.

иАПФ или БРА следует назначать больным с ХБП вне зависимости от уровня АД, поскольку они оказывают ренопротективное действие не только гемодинамическим путем. Тем не менее, если уровень АД на фоне их применения не достигает оптимального (в большинстве случаев <130/80 мм рт.ст., см. выше), необходимо присоединение антигипертензивных средств других фармакологических групп. Клиническим предиктором эффективности ренопротективного действия препаратов является частичная (суточная протеинурия <2,5 г/сут) или полная ремиссия протеинурии (суточная протеинурия <0,5 г/сут) через несколько недель или месяцев после начала приема медикаментов.

При наличии избыточной массы тела (ИМТ >27 кг/м^2) необходимо добиться ее снижения, что усиливает антипротеинурический эффект лекарственных препаратов. На 3 стадии ХБП назначение ЛС на подавляющих активность РААС следует проводить на фоне малобелковой диеты: 0,6–0,8 г/кг массы тела, что также увеличивает антипротеинурическое действие этих лекарств.

При недостаточном антипротеинурическом эффекте применения любого препарата одной из групп (иАПФ или БРА) их можно дополнять недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК).

Ожидать приемлемого нефропротективного эффекта от иАПФ или БРА можно только при строгом ограничении поваренной соли в рационе (не более 6 г/сут).

В общем случае при выборе тактики антигипертензивной терапии у пациентов с ХБП следует руководствоваться действующими рекомендациями.

У пациентов с ХБП необходима ранняя коррекция метаболических и гомеостатических нарушений, связанных с ренальной дисфункцией.

Дислипопротендемия, ожирение и метаболический синдром. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек. Избыточная масса тела и ожирение ассоциируются со многими гемодинамическими, структурными и гистопатологическими альтерациями почек на фоне метаболических сдвигов, которые предшествуют этим повреждениям. У индивидуумов с наличием этих расстройств более вероятно развитие ХБП и терминальной почечной недостаточности. Люди с избыточной массой тела и ожирением более подвержены развитию микроальбуминурии и, по крайней мере, при некоторых заболеваниях

почек — нарастанию альбуминурии и скорости прогрессирования почечной дисфункции. У таких индивидуумов более вероятно появление сахарного диабета и гипертензии. Диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, рак почек, уратный и оксалатный нефролитиаз — наиболее часто встречающиеся нефрологические и урологические заболевания в популяции у людей с ожирением. Согласно существующим данным можно полагать, что клинические и нефропатологические проявления, ассоциированные с ожирением, могут подвергаться обратному развитию или регрессу на фоне редукции ожирения вследствие уменьшения калорийности питания или хирургических вмешательств, снижающих гастроинтестинальную абсорбцию энергосодержащих веществ.

Вероятность развития ХБП, очевидно, должна возрастать при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме.

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных и безопасных препаратов, должен решаться положительно. В любом случае дислипидемию у больных ХБП в стадии 1–3а следует лечить в соответствии с текущими рекомендациями, разработанными для общей популяции.

Анемия как предиктор развития гипертрофии левого желудочка и ИБС ассоциируются с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП. Коррекция анемии в 5д стадии ХБП в настоящее время является одним из основных принципов ведения таких больных. Более сложно оценить подходы к коррекции анемии на додиализных стадиях ХБП. Можно было ожидать, что раннее лечение анемии должно замедлять прогрессирование как почечных, так и кардиоваскулярных повреждений. При этом следует иметь в виду, что с учетом так называемых плейотропных эффектов эритропоэтина можно рассчитывать на его рено- и кардиопротекторные эффекты независимо от влияния данного гормона на эритропоэз.

Однако следует подчеркнуть, что результаты масштабных разработок (CHOIR, CREATE, TREAT и ряда других) привели к неоднозначным заключениям. В любом случае коррекция анемии требует осторожности, поскольку даже сравнительно невысокие уровни гемоглобина (>120 г/л), которые могут быть достигнуты в процессе такого лечения, сопровождаются ухуд-

шением почечного и кардиоваскулярного прогноза. На данном этапе коррекцию анемии на додиализных стадиях ХБП следует проводить строго по показаниям в соответствии с национальными рекомендациями по коррекции анемий.

Лечебное питание занимает особое место в терапии ХБП. Используется целый ряд диетических предписаний, основная роль которых сводится к замедлению прогрессирования почечной дисфункции и предотвращению развития белково-энергетической недостаточности. Проблемы диетотерапии при ХБП более подробно рассмотрены в гл. 3.

Гомеостаз кальция и фосфора. За последние два десятилетия существенно расширены представления о кальций-фосфорном гомеостазе, его нарушениях при ХБП и подходах к коррекции этих расстройств. К наиболее крупным достижениям в физиологии и патофизиологии гомеостаза кальция и фосфора следует отнести открытие фосфатурических гормонов, прежде всего фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23), и расшифровку механизмов его действия на субцеллюлярно-молекулярном уровне с участием вспомогательного белка Клото. Пересмотрены представления о роли внепочечной экспрессии 1α-гидроксилазы и возможном участии такого фактора в развитии внекостной (в том числе сосудистой) кальцификации. Наконец, появились и широко клинически внедряются целые серии принципиально новых классов фармакологических препаратов, воздействующих на разные стороны гомеостаза кальция и фосфора или минеральный обмен в костной ткани: бифосфонаты, кальциймиметики, активаторы рецепторов витамина D, севеламер, лантана карбонат и др. В нефрологии все это послужило причиной для создания новых концепций (например, chronic kidney disease and mineral and bone disorders – CKD-MBD, отечественный эквивалент: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек – МКН-ХБП) и существенного пересмотра действующих рекомендаций по диагностике, профилактике, контролю и лечению таких расстройств.

Глава 2

Морфологические критерии прогрессирования хронических болезней почек

В.А. Варшавский, Е.П. Голицына, Е.С. Столяревич, Е.М. Пальцева

Морфологическими субстратами прогрессирующей потери почечной функции и развития ХПН являются дистрофия и атрофия эпителия канальцев, гломерулосклероз и склероз интерстиция. Клеточная пролиферация и накопление внеклеточного матрикса – одни из ключевых признаков прогрессирования.

Уменьшение функционирующей почечной массы за счет гломеруло-тубулостромальных изменений приводит к структурной и функциональной гипертрофии оставшихся нефронов. Увеличение объема почечного клубочка сочетается с гиперфильтрацией. При длительной гломерулярной гиперфильтрации наблюдаются протеинурия и нарастающая азотемия, что дает основание предполагать дополнительные изменения в капиллярах почечных клубочков. Уменьшение функционирующей поверхности гломерулярных капилляров приводит к гемодинамической адаптации, увеличивающей капиллярное давление и объем. Эти адаптивные процессы включают функциональные и структурные изменения в эндотелиальных, эпителиальных и мезангиальных клетках, которые способствуют микротромбозу, формированию микроаневризм, пролиферации мезангиальных клеток, накоплению продуцируемого ими внеклеточного матрикса и субэндотелиальному отложению гиалина.

Ранние ультраструктурные изменения, сопровождаемые микротромбозом, включают набухание эндотелиальных клеток, отделение клеток от подлежащей базальной мембраны. Кроме того, цитокины, выделяемые клетками, отвечающими на воспаление, например моноцитарный интерлейкин 1 (ИЛ-1), способствуют прокоагулянтной активности на поверхности эндотелиальных клеток.

Увеличение гидростатического давления и диаметра капилляра приводит к нарушению контакта базальной мембраны с мезангием, что ведет к формированию микроаневризм в парамезангиальных областях. Обнаруживаемые в областях микро-

аневризм агрегированные тромбоциты, фибрин и лейкоциты могут подвергаться организации с течением времени, и на месте микроаневризм происходит коллапс капиллярных петель, где часто обнаруживают массы гиалина, расположенные в субэндотелиальном пространстве артериол. Отложения гиалина возникают на фоне существующих изменений в артериолах с вторичной ишемией или эмболией. Все эти патологические процессы приводят к сегментарному либо глобальному гломерулосклерозу. Кроме того, наблюдают инфильтрацию интерстиция мононуклеарными лейкоцитами, атрофию канальцев и интерстициальный фиброз.

Процесс прогрессирования гломерулонефрита с исходом в ХПН включает следующие процессы: мезангиальные клетки и мононуклеарные лейкоциты продуцируют цитокины и факторы роста, стимулирующие клеточную пролиферацию и накопление компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как коллагены I, III и IV типа, ламинин, клеточной и плазменной формы фибронектин. К избыточному отложению компонентов ВКМ также приводит нарушение баланса между синтезом и утилизацией его компонентов.

Экспериментальные модели, используемые для изучения прогрессирования гломерулонефрита

Для изучения тех или иных механизмов повреждения почек применяют биологические модели с использованием лабораторных животных. Эти модели отражают особенности морфологии и патогенеза различных вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН).

Нефротоксический нефрит

Используют в качестве модели иммуновоспалительного поражения почек. Эту модель называют также нефритом Масуги или анти-БМК нефритом. Для него характерны пролиферация мезангиальных клеток, инфильтрация клубочков почек полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами. Сходные изменения находят у пациентов с мезангиопролиферативной формой гломерулонефрита. В этой модели антитела направлены непосредственно против антигенов, структурно расположенных в базальной мембране капилляров (БМК). Провоспалительные цитокины интерлейкин 1β (ИЛ-1β) и фактор некроза опухоли α, синтезируемые инфильтрирующими почечный клубочек мононуклеарными лейкоцитами, стимулируют синтез мезангиальными клетками трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), а также пролиферацию мезангиаль-

ных клеток. Усиленное накопление коллагена IV типа, фибронектина, а также появление отложения, не обнаруживаемого в норме, в мезангиальном матриксе интерстициальных коллагенов I и III типа обусловлены фиброгенным влиянием ТФР-β, плейотропным действием ИЛ-1β и ФНО-α, способных стимулировать синтез компонентов ВКМ.

Анти-БМК-нефрит приводит к формированию полулуний и гломерулярному и интерстициальному склерозу. Полулуния образованы эпителиальными, воспалительными и мезенхимальными клетками. В формировании полулуний почечных клубочков и областей фиброза принимают участие фибробласты, мигрирующие из периваскулярных адвентициальных областей с помощью хемоаттрактантов. Выявлено, что хемотаксическими свойствами для фибробластов обладает фибронектин. При почечном фиброзе, сопровождающем анти-БМК-нефрит, наблюдают увеличение отложения коллагена I типа фибробластами адвентиции сосудов. В прогрессировании воспалительного поражения почек в фиброз значительную роль отводят цитокинам и факторам роста, особенно ТФР-β, который увеличивает продукцию коллагена, фибронектина и протеогликанов мезангиальными клетками.

Анти-Thy-1.1-нефрит

Применяют в качестве модели мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), при котором введение крысам антитимоцитарной сыворотки вызывает повреждение мезангиальных клеток: наблюдают их лизис и последующую пролиферацию. Через 1–2 нед после инъекции возникает усиление продукции мезангиального матрикса, в основном фибронектина, коллагена IV типа и протеогликанов. Наблюдают повышенную экспрессию мРНК и белка ТФР-β.

Пуромицин-аминонуклеозидный нефроз

Выступает в качестве модели неиммунного повреждения почек. Поражение эпителиальных клеток приводит со временем к гломерулосклерозу. Пуромицин-аминонуклеозидный нефроз, индуцируемый у крыс, – модель нефротического синдрома с минимальными изменениями, который часто используют для получения экспериментальной протеинурии. Основное структурное изменение подоцитов – сглаживание их ножек. Из-за уменьшения отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) повышена ее проницаемость и облегчено прохождение протеинов в мочевое пространство. Сходные изменения наблюдают у пациентов с болезнью минимальных изменений. Характерным признаком модели

пуромицин-аминонуклеозидного нефроза также выступает увеличение содержания коллагена IV типа.

Нефрит Хайманна

В качестве модели мембранозного гломерулонефрита используют нефрит Хайманна. При электронной микроскопии данный нефрит характеризует наличие большого количества субэпителиальных электронно-плотных депозитов вдоль базальных мембран. При дополнительных исследованиях установлено, что эти участки имеют уменьшенный отрицательный заряд, что приводит к протеинурии. Секреция протеолитического фермента матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) гломерулярными эпителиальными клетками значительно интенсивнее по сравнению с нормой при нефрите Хайманна и коррелирует по времени с максимальным уровнем протеинурии, играя роль в нарушении фильтрационного барьера.

Субтотальная нефрэктомия

Для изучения прогрессирующей почечной недостаточности используют модель субтотальной (5/6) нефрэктомии. После нефрэктомии развиваются протеинурия и гломерулосклероз. В ответ на уменьшение функционирующей почечной массы происходит структурная и функциональная гипертрофия оставшихся клубочков. Диаметр почечных клубочков увеличен из-за дилатации гломерулярных капилляров, отложения внеклеточного матрикса и клеточной пролиферации. Гипертрофированные проксимальные канальцы увеличиваются в диаметре и длине. Наблюдают увеличение содержания в оставшейся почечной ткани миофибробластов, отложение интерстициальных коллагенов, развивается тубулоинтерстициальный фиброз. Гломерулярный и тубулоинтерстициальный склероз обусловлены не только усиленным синтезом компонентов внеклеточного матрикса, но и снижением скорости их деградации.

Таким образом, как в экспериментальных моделях, так и при различных формах первичного и вторичного гломерулонефрита в основе прогрессирования заболевания лежит иммуноопосредованное воспаление.

В период острого воспаления происходит инфильтрация почечного клубочка нейтрофилами, появляются экссудат, отек, иногда некроз, полнокровие и тромбоз. При хроническом воспалении в гломерулах и интерстиции отмечается инфильтрация моноцитами и макрофагами.

В основе этих изменений лежит выделение целого комплекса медиаторов, включая компоненты комплемента, факторы коагуляции, метаболиты кислорода, протеазы, эйкозаноиды,

цитокины и многие другие. Появлению медиаторов предшествует повреждение гломерулярных структур, обусловленное фиксацией иммунных комплексов в клубочках почек.

Существуют следующие формы реализации повреждений почечных клубочков, вызываемых иммунокомплексными механизмами:

1) повреждения, связанные с осаждением растворимых *циркулирующих иммунных комплексов*.

Фиксация циркулирующих иммунных комплексов на ГБМ рассматривается как наиболее важный фактор иммунокомплексного гломерулонефрита. Гранулярное свечение иммуноглобулинов и комплемента в клубочках, на стенках сосудов и базальной мембране канальцев при иммунофлюоресцентной микроскопии свидетельствует об участии иммунных комплексов в развитии и прогрессировании гломерулонефрита, васкулита и тубулоинтерстициального нефрита;

2) повреждения, вызываемые *антителами, связывающимися in situ* с гломерулярными антигенами.

В основе второго механизма повреждения клубочков почек лежит фиксация иммунных комплексов *in situ*. При этой форме повреждения антитела реагируют непосредственно с постоянными компонентами клубочка (например, коллагеном IV типа в ГБМ) или антигенами, внедренными в гломерулярный фильтр (связывание катионных гетерогенных белков с ГБМ). При иммунофлюоресцентной микроскопии линейное свечение иммуноглобулинов вдоль ГБМ указывает на связывание *in situ* антител к ГБМ с компонентами ГБМ. В настоящее время этот механизм рассматривается как ведущий в патогенезе большинства форм гломерулонефрита.

Гломерулярные базальные мембраны имеют перекрестнореагирующие антигены с другими базальными мембранами, особенно легочных альвеол, поэтому образующиеся антитела к ГБМ почек вызывают одновременное повреждение базальных мембран альвеол легких. Примером такого повреждения является синдром Гудпасчера. Антительный нефрит встречается редко (менее чем в 5% наблюдений гломерулонефрита человека). Как правило, этот нефрит характеризуется экстракапиллярными изменениями с формированием полулуний и развитием быстропрогрессирующей почечной недостаточности.

Еще одним вариантом повреждения клубочков почек при гломерулонефрите является клеточно-опосредованный механизм поражения. Установлено, что сенсибилизированные нефритогенные Т-лимфоциты могут вызывать повреждение почечных клубочков и участвовать в прогрессировании многих форм гломерулонефрита. Об этом свидетельствует наличие моноцитов/

макрофагов и Т-лимфоцитов в почечных клубочках. При иммунологически обусловленном повреждении происходит агрегация тромбоцитов в клубочках почек, являющихся источником эйкозаноидов и ростовых факторов. Резидентные мезангиальные клетки в условиях иммунологической стимуляции также способны к образованию воспалительных медиаторов — свободных радикалов кислорода, цитокинов, факторов роста, эйкозаноидов, оксида азота и эндотелина. Таким образом, они могут инициировать воспалительные изменения в клубочках почек.

При некоторых формах гломерулонефрита появление клеток воспаления — лимфоцитов и макрофагов происходит в интерстиции, возникает реакция немедленной повышенной чувствительности, при которой механизм прогрессирования патологического процесса аналогичен гломерулярному. В других случаях повреждение интерстиция обусловлено гиперчувствительностью замедленного типа.

Гломерулосклероз: роль в прогрессировании хронических заболеваний почек

Развитие прогрессирующего гломерулосклероза представляет собой сложную цепь событий.

- Межклеточное взаимодействие гломерулярных и инфильтрирующих клубочки клеток крови, обеспечение выделением широкого спектра медиаторов, включая цитокины и факторы роста.
- Последующее изменение функционального состояния гломерулярных клеток с развитием их пролиферации и избыточного накопления матрикса.
- Развитие гломерулосклероза из-за недостаточной утилизации избытка матрикса.

Биологически активные вещества, синтезируемые как резидентными клетками почечных клубочков, так и инфильтрирующими их клетками крови, вызывают значительные изменения в структуре почечной ткани. Большое значение в патогенезе повреждения клубочков и канальцев почек имеют цитокины, факторы роста и эндотелиальные вазоактивные вещества. Особую роль в прогрессировании ХБП отводят ТФР-β, который синтезируют различные клетки и который выступает одним из основных регуляторов синтеза и деградации внеклеточного матрикса.

При прогрессировании ХБП инициальный фактор, вызвавший повреждение, определяет развитие заболевания на начальных стадиях. Тем не менее после прекращения воздействия данного фактора механизмы, обеспечивающие поддержание функции клубочковой фильтрации, такие как гиперфильтрация и повы-

шенное внутриклубочковое давление, обусловливают прогрессирование повреждения. Усиленный синтез различных цитокинов в клубочках приводит к накоплению внутриклеточного матрикса и снижению уровня почечной фильтрации. Происходит не только увеличение отложения компонентов ВКМ, но и появление отсутствующих в норме матриксных белков. Взаимодействие некоторых компонентов ВКМ со специфическими трансмембранными рецепторами клеток, такими как интегрины, может вызывать активацию внутриклеточных киназ (тирозинкиназа и треонинкиназа) и приводить к изменению функции клетки. Измененные резидентные клетки почек, в свою очередь, синтезируют локальные медиаторы, что приводит к дальнейшему прогрессированию почечного фиброза (рис. 2-1).

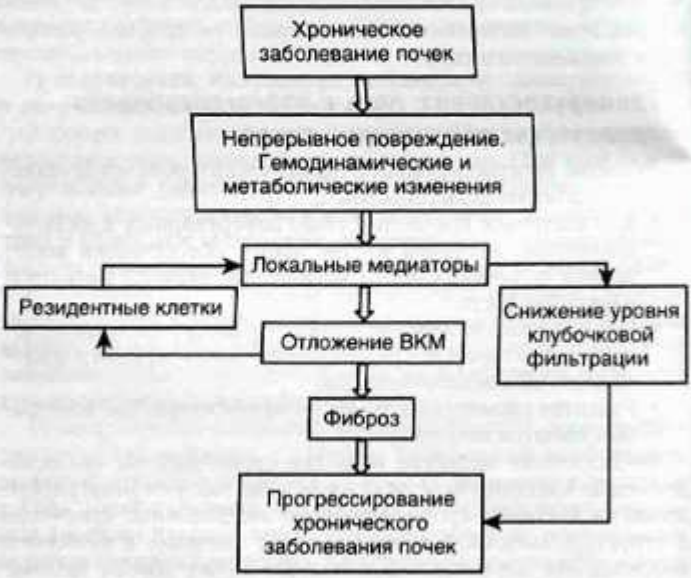


Рис. 2-1. Механизмы, принимающие участие в прогрессировании хронических болезней почек

Пролиферация гломерулярных клеток наряду с усиленным отложением ВКМ — основной признак прогрессирования гломерулонефрита и патогенеза гломерулосклероза. Известно, что источник белков матрикса — собственные клетки клубочков.

Мезангиальные клетки, расположенные между капиллярными петлями клубочка, играют важную роль во многих формах

гломерулонефрита. Эти клетки мезенхимального происхождения способны продуцировать компоненты ВКМ (коллагены I, III, IV типа, ламинин, фибронектин, протеогликаны) и утилизировать их. Пролиферация мезангиальных клеток – важное звено развития некоторых форм гломерулонефрита. В склерозированных почечных клубочках возрастает продукция данными клетками атипичных интерстициальных коллагенов I и III типа. При этом контакт мезангиальных клеток с коллагеном I типа вызывает продукцию ими увеличенного количества ТФР-β, который, в свою очередь, стимулирует синтез клетками белков ВКМ, что способствует еще большему развитию фиброза.

При развитии ХГН мезангиальные клетки продуцируют цитокины и факторы роста, стимулирующие избыточное накопление компонентов ВКМ. ТФР-β стимулирует синтез мезангиальными клетками коллагена IV типа, фибронектина и протеогликанов. Концентрации данного фактора роста и его рецептора увеличены при гломерулопатиях, сопровождаемых фиброзом. ТФР-β увеличивает отложение мезангиального матрикса при гломерулопатиях, как усиливая синтез компонентов ВКМ, так и подавляя их деградацию. Известно, что данный фактор роста уменьшает синтез ММП и увеличивает продукцию их ингибиторов, в том числе тканевого ингибитора ММП-1.

При развитии гломерулосклероза изменения затрагивают и подоциты (эпителиальные клетки), синтезирующие в норме белки базальной мембраны, коллаген IV типа, ламинин, протеогликаны. При повреждении подоциты частично отделяются от БМК, возможно, из-за изменения клеточной адгезии или механического воздействия. Кроме того, подоциты подвергаются усиленному апоптозу, обусловленному воздействием ТФР-β, что приводит к формированию синехий между БМК и капсулой Боумена.

Прогрессирование болезней почек характеризует также нарастание потери гломерулярных и перитубулярных капилляров. Эндотелий капилляров синтезирует компоненты БМК, а также фибронектин, тромбоспондин, эластин, коллаген и протеогликаны, вазоактивные вещества, изменяющие диаметр и проницаемость сосудов, и цитокины. Потеря гломерулярных капилляров связана с усилением апоптоза эндотелиальных клеток и коррелирует с развитием гломерулосклероза, что было продемонстрировано на модели прогрессирующего анти-БМК нефрита. Апоптоз эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла можно объяснить следующими причинами: проапоптотическое воздействие ТФР-β; снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, обладающего ангиогенными свойствами и продуцируемого в норме

подоцитами и эпителиальными клетками почечных канальцев, количество которых уменьшено при прогрессировании фиброза, и соответственно уменьшена экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста. Отсутствие воздействия данного фактора роста на эндотелиальные клетки усиливает их способность переходить к апоптозу.

Склерозированию клубочков непосредственно или опосредованно способствуют инфильтрирующие их клетки крови — нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, тромбоциты. Мононуклеарные лейкоциты (моноциты и лимфоциты) в зависимости от локализации в почечных клубочках продуцируют различный спектр цитокинов, регулирующих продукцию внеклеточного матрикса. Показано, что при иммуновоспалительных хронических гломерулонефритах (ХГН) наблюдают аккумуляцию моноцитов в почечном клубочке, которые синтезируют ИЛ-1, вызывающий пролиферацию мезангиальных клеток, высвобождение собственного ИЛ-1, синтез ими факторов роста и цитокинов. На модели мезангиопролиферативного нефрита продемонстрировано увеличение экспрессии ИЛ-1β мезангиальными, эндотелиальными клетками и макрофагами. ИЛ-1 стимулирует продукцию мезангиальными клетками некоторых факторов роста и цитокинов, таких как тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, ИЛ-6.

Одним из источников компонентов ВКМ при фиброзе в почках при прогрессировании ХГН выступают фибробласты. Они могут быть как резидентными клетками почек, так и мигрировать из других источников. Фибробласты, как в нормальных, так и в поврежденных тканях, синтезируют большинство компонентов внеклеточного матрикса, включая коллагены, эластин, фибронектин, протеогликаны. ИЛ-1 усиливает пролиферацию фибробластов и, следовательно, продукцию компонентов внеклеточного матрикса. ТФР-β также увеличивает продукцию компонентов ВКМ данными клетками.

Кроме фибробластов при почечном фиброзе обнаруживают большое количество миофибробластов, которые обладают качествами, присущими как фибробластам (продуцируют компоненты ВКМ), так и гладкомышечным клеткам, экспрессирующим гладкомышечный актин α и обладающим способностью к сокращению. Во время повреждения эпителиальные клетки почечных канальцев могут трансформироваться в миофибробласты (эпителиально-мезенхимальная трансдифференцировка). Этот процесс индуцирует ТФР-β1. В ответ на повреждение увеличивается пролиферация миофибробластов и продукция ими компонентов ВКМ: коллагена I, III, IV, VIII типа, ламинина, фибронектина, тенасцина, ММП.

Регуляция фиброгенеза

Кроме структурных изменений нарастанию повреждения клубочков почек способствуют также цитокины, регулирующие многие клеточные процессы. Наиболее заметную роль в этом процессе играют цитокины ТФР-β, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов.

ТФР-β — один из основных регуляторов продукции ВКМ. Повышение его активности усиливает отложение компонентов ВКМ, что способствует развитию гломерулосклероза. Эффекты ТФР-β могут быть разделены на несколько групп.

- ТФР-β обладает антимитотическим действием, подавляя пролиферацию паренхиматозных и соединительнотканных клеток.
- ТФР-β — фиброгенный цитокин, стимулирующий продукцию коллагена и других белков, а также протеогликанов, которые формируют основное вещество соединительной ткани и содержание которых увеличено при прогрессировании ХГН.
- Подавляет секрецию протеиназ, участвующих в ремоделировании соединительной ткани.
- ТФР-β — хемоаттрактант для моноцитов и фибробластов.
- Стимулирует продукцию интегринов — клеточных белков, которые важны для взаимодействия клеток с окружающей соединительной тканью.

Накопление интерстициального и мезангиального матрикса обусловлено активацией фиброгенного фактора ТФР-β, воздействующего на мезангиальные клетки, фибробласты, миофибробласты. Кроме того, ТФР-β способствует развитию апоптоза эндотелиальных клеток и эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке эпителиальных клеток канальцев, приводящей также к повышенному синтезу ВКМ образованными миофибробластами. Таким образом, сигнальные пути данного фактора роста могут привести к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу с помощью нескольких патологических процессов (рис. 2-2).

Особую роль в регуляции фиброгенеза отводят также тромбоцитарному фактору роста, основному фактору роста фибробластов, а также ангиотензину II, более известному по его гемодинамическим эффектам. Тромбоцитарный фактор роста увеличивает пролиферацию мезангиальных клеток и секрецию ТФР-β. При непролиферативных заболеваниях почек, например болезни минимальных изменений и мембранозном гломерулонефрите, экспрессия тромбоцитарного фактора роста не изменена по сравнению с нормой. Основной фактор роста

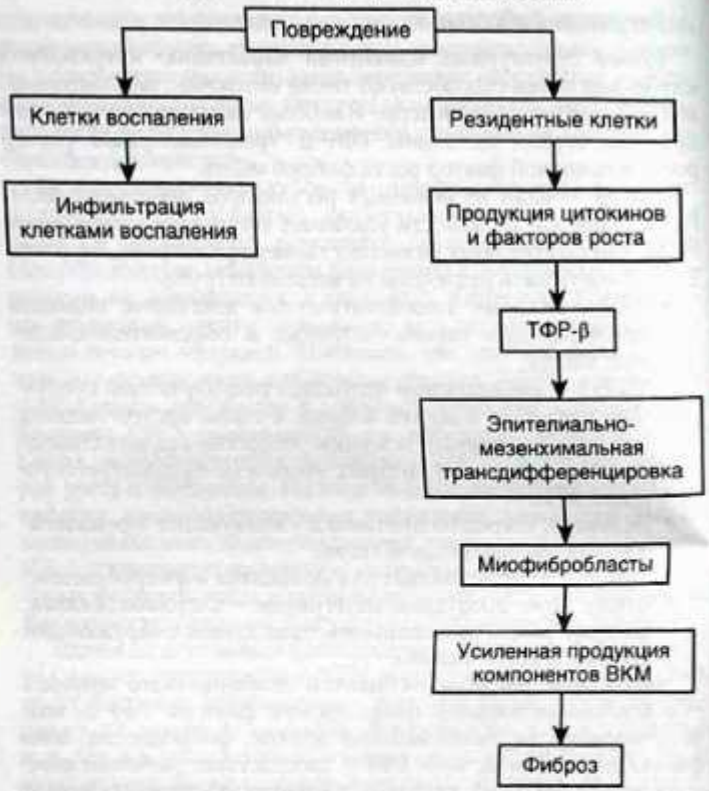


Рис. 2-2. Роль трансформирующего фактора роста β в развитии почечного фиброза

фибробластов участвует в повреждении гломерулярных эпителиальных клеток и усиливает гломерулосклероз.

Хотя ангиотензин II более известен как фактор, влияющий на сосудистый тонус, в настоящее время выяснено, что он выступает в качестве важного трофического фактора для пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и близких к ним мезангиальных клеток почечных клубочков. Ангиотензин II индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов ТФР-β, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов и активирует ТФР-β из его латентной формы. Ангиотензин II оказывает также прямое действие – индуцирует синтез остеопонтина клетками канальцев, способствуя,

таким образом, развитию тубулоинтерстициального фиброза, так же как и мезангиальной пролиферации и фиброзированию клубочков. Таким образом, гемодинамические последствия гломерулярной гипертрофии, вызванной потерей почечной массы, тесно переплетены с механизмами продолжающегося в почках воспаления и фиброза через взаимодействие ангиотензина II, ТФР-β и других факторов роста.

Резорбция и утилизация компонентов внеклеточного матрикса

При развитии фиброза изменена не только продукция компонентов ВКМ, но и их разрушение. Нормальные клубочки имеют разрушающие матрикс ферменты – ММП, сериновые протеиназы. Каждый из этих ферментов имеет естественные ингибиторы. Увеличение секреции фибринолитического фермента или уменьшение активности его ингибитора может привести к резорбции ранее отложившихся белков гломерулярного матрикса. При развитии гломерулосклероза накопление ВКМ происходит за счет как усиления синтеза его компонентов, так и уменьшения их разрушения.

Изучение ММП и их ингибиторов выявило увеличение концентрации последних при различных морфологических вариантах ХГН, в том числе при анти-БМК-гломерулонефрите. Исследования, проведенные на биоптатах почек больных с различными морфологическими вариантами ХГН, свидетельствуют о том, что содержание ММП-9 увеличено при мезангиопролиферативной форме ХГН. Уровень ММП-9, или желатиназы В, синтезируемой гломерулярными эпителиальными клетками, повышен при нефрите Хайманна, являющемся моделью мембранозного гломерулонефрита. Экспрессия мезангиальными клетками ММП-2 и ММП мембранного типа усилена в модели гломерулонефрита с полулуниями. Экспрессия гена ММП мембранного типа мезангиальными клетками усилена и в модели МПГН, индуцированного инъекцией анти-Thy-1.1-антител. В нефротоксической и пуромицин-аминонуклеозидной моделях гломерулонефрита в почечных клубочках происходит одновременное повышение концентрации ТФР-β и усиление экспрессии тканевого ингибитора ММП-1, что препятствует процессу деградации ВКМ.

Система активации и ингибирования плазминогена играет важную роль в различных биологических процессах, включая протеолиз компонентов ВКМ. Ингибитор активатора плазминогена подавляет деградацию компонентов ВКМ плазмином (представитель сериновых протеиназ), увеличивая, таким образом, накопление мезангиального матрикса и прогрессирование гломерулосклероза.

Тубулоинтерстициальный склероз: роль в прогрессировании нефрита

Прогрессирование болезней почек характеризуется наряду с повреждением почечных клубочков, приводящим к уменьшению количества функционирующих нефронов, наличием тубулоинтерстициального поражения. Для него характерны мононуклеарная инфильтрация интерстиция, развитие дистрофии и атрофии канальцев и образование белковых цилиндров в их просвете, фиброз интерстиция.

Эпителиальные клетки почечных канальцев, активно участвуя в клубочковом и тубулоинтерстициальном повреждении, играют центральную роль в прогрессировании почечных заболеваний. Клетки канальцев вырабатывают большое число гормональных медиаторов и фиброгенных цитокинов, что играет важную роль в прогрессировании почечного повреждения. Эти медиаторы включают ангиотензин II, ТФР-β, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, оксид азота, эндотелин и остеопонтин.

Стойкая протеинурия приводит к динамической, а потом и резорбтивной недостаточности эпителиальных клеток канальцев, которые подвергаются гиалиново-капельной или гидропической дистрофии, приводящей к атрофии эпителия канальцев. Реабсорбция больших количеств белка клетками канальцев активирует лизосомальную ферментную переработку и антигенное представление белковых молекул с последующей активацией Т-хелперов. Помимо этого активация тубулярных клеток в ответ на белковую перегрузку приводит к стимуляции генов воспалительных и вазоактивных веществ, таких как провоспалительные цитокины, макрофагальный хемотаксический протеин 1 и эндотелины. Эти вещества, синтезируемые в большом количестве, секретируются через базальные отделы тубулярных клеток и, привлекая другие воспалительные клетки, способствуют воспалительной интерстициальной реакции, которая при гломерулонефрите предшествует развитию нефросклероза.

Различные компоненты мочи, содержащей большое количество белка, такие как трансферрин, альбумин, связанные с альбумином жирные кислоты, факторы роста, компоненты комплемента, могут оказывать непосредственное повреждающее действие на клетки канальцев.

При ряде заболеваний почек, сопровождаемых протеинурией и прогрессирующей потерей почечной функции, обнаруживают отложение C3-компонента комплемента в эпителии канальцев и C5b-9 мембраноатакующего комплекса на апикальной

мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев, что обусловливает повреждение эпителия и запускает механизм развития тубулоинтерстициального склероза.

Другой механизм тубулоинтерстициального повреждения, приводящего к потере почечной функции, — хроническая ишемия, которая возникает вследствие нескольких причин:

- вазоконстрикции почечных сосудов, вызванной локальной активацией ренин-ангиотензивной системы или снижением активности вазодилататоров;
- структурных повреждений стенок сосудов (склерозирование), возникающих при гломерулосклерозе, нарушающих снабжение канальцев кислородом;
- уменьшения количества перитубулярных капилляров.

Механизмы развития тубулоинтерстициального склероза, вызванного гипоксией, включают активацию фибробластов вследствие недостатка кислорода и изменения метаболизма ВКМ. Кроме того, гипоксия наряду с протеинурией вызывает апоптоз и некроз клеток почечных канальцев.

Значительную роль в патогенезе интерстициального фиброза играет активация миофибробластов, которые образуются как из фибробластов, так и из тубулярных эпителиальных клеток путем эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки. Такое превращение возникает под влиянием ТФР-β, количество рецепторов к которому увеличено на поверхности эпителиальных клеток канальцев при повреждении. В превращении эпителиальных клеток в миофибробласты выделяют четыре ключевых момента:

- потерю адгезивных свойств эпителием;
- экспрессию гладкомышечного актина α и реорганизацию актина;
- разрыв тубулярной базальной мембраны под действием металлопротеиназ;
- миграцию клеток в почечный интерстиций.

Таким образом, тубулоинтерстициальный фиброз — важное звено прогрессирования ХБП.

Глава 3

Диетотерапия при хронической болезни почек

А.В. Смирнов, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.Н. Цыган

Стратегическая роль диетотерапии (ДТ) при ХБП определена тем, что состояние питания и белково-энергетическая недостаточность (БЭН) выступают в качестве важных детерминант заболеваемости и смертности у больных с почечной патологией, особенно в терминальной стадии.

Хорошо известно, что высокое потребление белка вызывает увеличение почечного кровотока и СКФ, уменьшение коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, которое считают компенсаторной реакцией, призванной ограничить неконтролируемое повышение СКФ. Относительно высокобелковую диету, свойственную большинству жителей развитых стран, рассматривают в качестве одного из факторов риска развития и прогрессирования ХБП. Если учесть, что при патологии почек базальная величина коэффициента гломерулярной ультрафильтрации зачастую оказывается сниженной, то можно предположить, что дальнейшее снижение исходно невысокого коэффициента на фоне поступления значительных количеств белка будет создавать и большую степень противодействия нарастанию гломерулярного кровотока или капиллярного гидростатического давления. Для преодоления этого противодействия почки вынуждены и далее увеличивать объем кровотока. Таким образом, замыкается *circulus vitiosus* внутриклубочковой гипертензии.

Перечисленные факты служат теоретическим обоснованием целесообразности включения малобелковой диеты (МБД) в программы консервативной терапии ранних стадий ХБП.

Назначение МБД прежде всего направлено на уменьшение нефросклероза и отдаление срока начала заместительной терапии. Конкретные механизмы замедления процессов склерозирования в почечной ткани под влиянием малобелкового рациона раскрыты не полностью. Однако известно, что при использо-

вании МБД снижено образование оксида азота, различных токсичных продуктов (гуанидина, индоксил-сульфата и др.), индуцирующих выработку трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), тканевого ингибитора металлопротеиназ, про-α-1-коллагена – известных стимуляторов образования соединительной ткани. МБД с добавлением к рациону соевого белка также уменьшает степень склерозирования тканей почек, главным образом за счет угнетения тирозинпротеинкиназы, мощного стимулирующего склероз агента. В последние годы получены данные о роли индоксил-сульфата в развитии нефросклероза.

До последнего времени эти постулаты служили основанием для использования МБД в нефрологической практике. Однако результаты экспериментальных исследований на модели односторонней обструкции мочеточника у крыс показали, что рационы даже с *высоким*, а не низким содержанием соевого белка способны существенно замедлить развитие тубулоинтерстициального фиброза. При этом в почечной ткани уменьшается экспрессия нуклеарного фактора транскрипции каппа В (NFκB) – важнейшего медиатора активации многих провоспалительных и профибротических цитокинов и TGF-β – ключевого профибротического фактора. Объяснить эти данные можно с позиций эпигеномики. Показано, что соевые продукты, прежде всего за счет наличия в них изофлавона – генестеина, способны вмешиваться в процессы метилирования ДНК и модификации гистона. Не исключено также, что соевые компоненты оказывают влияние на экспрессию небольших регуляторных молекул – микроРНК или малые некодирующие РНК сои непосредственно оказывают влияние на синтез соответствующих протеинов, например, на уровне трансляции. Если это так, то, возможно, ряд принципов ДТ при ХБП в будущем подвергнется существенному пересмотру.

В конечном итоге в отношении патологии почек можно выделить следующие адаптивные механизмы питания с ограничением протеинов:

- улучшение внутригломерулярной гемодинамики;
- ограничение гипертрофии почечных клубочков;
- снижение транспортной нагрузки на канальцы и замедление развития тубулоинтерстициального фиброза;
- уменьшение дислипопротеидемии;
- влияние на почечный метаболизм и ограничение потребления кислорода почечной тканью;
- снижение продукции оксидантов и нефротоксинов;
- воздействие на функцию Т-лимфоцитов;
- подавление выработки ангиотензина II, TGF-β и других цитокинов;
- уменьшение выраженности метаболического ацидоза;

- позитивное влияние на состояние обмена кальция и фосфора.
- В то же время при необходимости применения заместительной почечной терапии в виде гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД) характер ДТ в отношении содержания белка существенно меняется. Здесь на первое место выходит необходимость борьбы с БЭН. Поэтому рационы таких больных должны быть высокобелковыми.

В практике лечения больных ХБП в отношении содержания протеина существует ряд диетических предписаний. По такому принципу диеты могут быть классифицированы на мало- и высокобелковые. Вариантом малобелковых рационов являются низкобелковые диеты, обычно содержащие 0,3–0,4 г протеина на килограмм массы тела. Кроме того, ряд рационов предусматривает введение в них специальных дополнений в виде соответствующих лекарственных препаратов или пищевых добавок, представляющих либо синтетически созданные комбинации аминокислот, либо аминокислот и их кетоаналогов (препарат кетостерил®), либо высокоценных протеинов (например, изолированные соевые протеины). Поэтому диеты, используемые в лечебном питании пациентов с ХБП, подразделяют на сапплементарные и несапплементарные.

Наконец, типы диет для пациентов на преддиализных стадиях ХБП обозначают исходя из преимущественного включения в рационы тех или иных продуктов питания (картофельно-яичная, рисовая диета) или по эпонимическому принципу, например по названию страны, где этот вариант ДТ был разработан (шведская диета).

Следует иметь в виду, что при ДТ у пациентов с ХБП, помимо содержания белка в рационе, необходимо учитывать еще ряд обстоятельств.

Высокое потребления фосфора у пациентов с ХБП может способствовать развитию вторичного гиперпаратиреоза. Открытие фосфатурических гормонов, прежде всего фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), которые активируются при гиперфосфатемии (см. гл. 4), пролило в этом отношении новый свет. Оказалось, что FGF-23 сам по себе служит мощным повреждающим фактором для сердечно-сосудистой системы и почек. Это вновь подтверждает важность контроля за потреблением фосфора с помощью диетарных мероприятий при ХБП.

Важное значение имеет контроль поступления натрия с пищей. Долгое время считали, что накопление натрия в организме приводит к задержке воды, что, в свою очередь, может способствовать нарастанию артериальной гипертензии. Отрицать это невозможно. Однако результаты последних

работ продвигают концепцию о том, что высокое потребление соли может приводить к повреждениям сердечно-сосудистой системы и почек (и в итоге сокращать продолжительность жизни) за счет ряда сложных механизмов, которые напрямую не зависят от артериального давления и системы ренин–ангиотензин–альдостерон. Доказано, что в такой ситуации подавляется продукция оксида азота, который, в свою очередь, является негативным регулятором экспрессии ТФР-β — мощнейшего пропролиферативного и профибротического фактора. Все это заканчивается развитием эндотелиальной дисфункции, ремоделированием в первую очередь мелких артерий, повышением сосудистого сопротивления, дальнейшим нарастанием артериального давления и усугублением повреждения почек. Важно также, что при ограничении потребления NaCl до 5 г/сут существенно усиливается нефропротективный эффект ингибиторов ангиотензин-I-превращающего фермента и блокаторов AT_1-рецепторов ангиотензина II.

Калий — один из важнейших физиологически активных катионов в организме человека. В настоящее время установлено, что высокое потребление калия с пищей играет протективную роль в отношении гипертензии, инсульта, дисфункций сердечно-сосудистой системы, повреждений почек, гиперкальциурии, мочекаменной болезни и остеопороза. В отношении гипертензии протективная роль калия особое значение приобретает в определенных расовых группах, например у чернокожих. Одним из потенциальных объяснений этих особенностей может быть повышенная экспрессия у представителей данной расы своеобразной изоформы фермента WNK1 (with no lysine kinase 1), так называемой длинной WNK1. Длинная WNK1 активирует реабсорбцию натрия через апикальные натриевые каналы и тиазидчувствительный NaCl-котранспортер (способствуя, таким образом, развитию гипертензии) и угнетает секрецию калия в эпителии почечных канальцев путем воздействия на калиевые ROMK-каналы. Причем экспрессия этого фермента при низком потреблении калия возрастает еще больше. В реальности, однако, дефицит калия в рационе наблюдается редко из-за большого содержания этого элемента в различных продуктах питания.

При ХБП ситуация с потреблением калия начинает меняться, поскольку его почечная экскреция постоянно снижается по мере прогрессирования почечной дисфункции что в конечном итоге может послужить причиной выраженной гиперкалиемии. Если на 1–2 стадии ХБП значительного ограничения потребления калия обычно не требуется, то на последующих эта проблема может приобретать решающее значение (см. ниже).

Цель

На относительно ранних стадиях ХБП цель применения ДТ – снижение скорости прогрессирования дисфункции почек и, таким образом, отдаление начала ЗПТ. У больных, уже получающих ЗПТ, ДТ преследует следующие цели:

- повышение качества жизни;
- профилактика сердечно-сосудистых осложнений;
- снижение летальности.

Показания

ДТ приобретает особенное значение при 3 стадии ХБП, хотя определенные изменения рациона могут иметь существенное позитивное влияние и на более ранних стадиях ХБП. На 3 стадии ХБП больным должна быть рекомендована малобелковая диета. При диабетической нефропатии назначать МБД следует с момента обнаружения минимальной альбуминурии независимо от имеющейся стадии ХБП. Пациентам, уже находящимся на ЗПТ, следует назначать диету с высоким содержанием белка, в том числе дополненную биологическими добавками, содержащими белки высокой биологической ценности (как правило, соевый протеин), или лекарственные препараты, представляющие смесь незаменимых аминокислот и их кетоаналогов (кетостерил*).

Противопоказания

Противопоказания к назначению диетотерапии при ХБП в основном касаются применения МБД на додиализных стадиях.

МБД не следует назначать пациентам, имеющим:

- поздние стадии БЭН;
- тяжелые сопутствующие заболевания, в особенности сепсис, застойную сердечную недостаточность III функционального класса (по классификации NYHA), злокачественные новообразования, осложнения сахарного диабета (выраженная диабетическая ретинопатия, гангрена и др.), психические заболевания, заболевания нервной системы с центральными или периферическими параличами и парезами;
- асоциальное поведение или нежелание выполнять достаточно жесткие рекомендации по соблюдению ДТ при ХБП.

Противопоказаний к применению высокобелковой диеты пациентам с ХБП, получающим ЗПТ, в принципе не существует, хотя следует иметь в виду, что рацион со значительным содержанием белка обычно насыщен и фосфором. Последнее обстоятельство, как отмечалось выше, может способствовать

усугублению проявлений вторичного гиперпаратиреоза и активации экспрессии FGF-23.

При назначении ДТ на разных стадиях ХБП могут возникать проблемы с использованием белковых или аминокислотных препаратов, связанные с плохой переносимостью или аллергическими реакциями на эти компоненты диеты. Необходима психологическая подготовка больного с тщательным разъяснением необходимости и перспектив ДТ.

Методика

Особенности лечебного питания и нутритивной поддержки в зависимости от стадии хронической болезни почек

1 стадия ХБП. Проводят мероприятия по диагностике и лечению основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В зависимости от основного заболевания пациентам рекомендуют и соответствующую диету. На этой стадии обычно отсутствует необходимость в ограничении белка (в России за условную норму можно принять 1,2 г на килограмм массы тела в сутки), калорийность рациона не должна превышать 35 ккал/кг в сутки, количество потребляемой жидкости не более 2 л/сут. Ограничивают потребление поваренной соли до 6 г/сут. Предпочтение следует отдавать растительным жирам и сложным углеводам.

2 стадия ХБП. Осуществляют меры, направленные на уменьшение скорости прогрессирования ХБП. Обычно несколько ограничивают потребление белка (не ниже 0,8 г/кг в сутки), а рацион строят на основе обычных продуктов питания. Около 60% должны составлять белки с высокой биологической ценностью (яичный протеин, белок мяса, рыбы, сои). Энергетическая ценность рациона 35 ккал/кг в сутки. Около 55% энергоемкости пищи следует обеспечивать углеводами и 35% — жирами. Преимущество имеют полиненасыщенные жирные кислоты; ограничивают продукты с высоким содержанием холестерина, предпочтение отдают сложным углеводам. Ограничения поступления калия, фосфора не требуется. Употребление алкоголя допустимо только по усмотрению врача. Поваренная соль до 5–6 г/сут.

3 стадия ХБП. Все усилия направлены на выявление и лечение осложнений, главным образом артериальной гипертензии. Наряду с обязательной лекарственной антигипертензивной терапией ограничивают потребление поваренной соли до 5 г/сут и воды до 2 л/сут. Осуществляют также мероприятия, в том числе МБД, направленные на уменьшение скорости прогрессирования ХБП.

В настоящее время в точности не определено, какую диету следует считать малобелковой. Полагают, что рацион, обеспечивающий поступление 0,6–0,8 г протеина на килограмм массы тела в сутки, можно рассматривать в качестве МБД. Например, предложены следующие рекомендации по составу диеты для пациентов на преддиализных стадиях ХБП с наличием артериальной гипертензии (табл. 3-1).

Таблица 3-1. Содержание макронутриентов и минералов в диете для пациентов с гипертензией, модифицированное для хронической болезни почек

Нутриент	Стадия ХБП	
	Стадии 1–5	
Натрий, г/сут*	<2,4	
Общее количество жиров, % энергообеспечения	<30	
Насыщенные жиры, % энергообеспечения	<10	
Холестерин, мг/сут	<200	
Углеводы, % энергообеспечения**	50–60	
	Стадии 1–2	Стадии 3–4
Белок, г/кг в сутки	1,4	0,6–0,8
Белок, % энергообеспечения	18	10
Фосфор, г/сут	1,7	0,8–1,0
Калий, г/сут	>4	2–4

* Не рекомендовано при солевом истощении.

** Исходя из того, что энергообеспеченность за счет белков, жиров и углеводов составляет 100%.

Низкобелковые диеты включают 0,3–0,4 г белка на килограмм массы тела, малобелковые — 0,6–0,8 г. Однако четкой границы между этими типами рационов не существует. Например, диета с содержанием белка на основе обычных продуктов питания 0,3–0,4 г/кг, но дополненная соевым протеином (0,3–0,2 г/кг) из низкобелковой переходит в разряд МБД.

- Низкобелковые диеты:
  - 0,3–0,4 г белка на килограмм массы тела в сутки на основе обычных продуктов питания.
- МБД:
  - 0,6–0,8 г белка на килограмм массы тела в сутки на основе обычных продуктов питания.
  - 0,5–0,7 г белка на килограмм массы тела в сутки на основе обычных продуктов питания, дополненных кетостерилом* (0,1 г на килограмм массы тела в сутки).

- 0,3–0,4 г белка на килограмм массы тела в сутки на основе обычных продуктов питания, дополненных кетостерилом* (1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки; 1 таблетка на 8 кг массы тела в сутки).
- 0,3–0,4 г белка на килограмм массы тела в сутки на основе обычных продуктов питания, дополненных соевым изолятом (из расчета 0,3–0,2 г на килограмм массы тела в сутки).

Другие варианты диет с ограничением белка также находят свое место в ДТ пациентов на преддиализных стадиях ХБП. Например, МБД, состоящая из 0,3 г белка на килограмм массы тела в сутки растительного происхождения, дополненная кетоаналогами аминокислот (1 таблетка кетостерила* на 5 кг массы тела в сутки). Другой тип вегетарианской МБД заключается в назначении протеинов на основе обычных продуктов растительного происхождения из расчета 0,7 г белка на килограмм массы тела в сутки. Чешские специалисты указывают на высокую эффективность МБД с включением кетоаналогов аминокислот и эпоэтина бета (эритропоэтина*).

Расчетная величина поступления белка с пищей для большинства больных ХБП 3–4 стадии на МБД должна составлять 0,6 г белка на килограмм массы тела в сутки. При этом следует ожидать, что реальное потребление протеина у пациента, даже наиболее добросовестно выполняющего рекомендации, составит 0,65–0,72 г белка на килограмм массы тела в сутки. В такой ситуации стремиться к достижению меньшего потребления белка обычно необходимости нет.

В ДТ крайне важное значение имеет контроль соблюдения назначенного диетического режима.

В реальной практике существует только два подхода, позволяющих в определенной мере проверить соблюдение пациентом соответствующих рекомендаций. Первый способо состоит в анализе результатов заполнения пищевых дневников, которые больной должен вести в течение 3–7 дней (семисуточное заполнение пищевых дневников предпочтительнее). Понятно, что данный подход характеризуется большой долей субъективизма, требует много времени и определенных навыков для подведения итогов. Большую помощь в этой ситуации медицинскому персоналу может оказать компьютерное программное обеспечение.

Второй способ, позволяющий оценить потребление белка (и некоторых других нутриентов), – суточный сбор мочи.

В отношении белка чаще всего ориентируются на формулу Марони:

$$ПБ = 6,25 \times ЭММ + (0,031 \times ИМТ) + СП,$$

где ПБ – потребление белка, г/сут; ЭММ – экскреция мочевины, г/сут; ИМТ – индекс массы тела; СП – суточная протеинурия, г/сут (этот показатель вводят в уравнение, если СП превышает 5,0 г/сут).

При этом суточная экскреция мочевины может быть вычислена исходя из объема суточной мочи и концентрации мочевины в моче, которую в практике российской клинической лабораторной диагностики обычно определяют в ммоль/л:

$$ЭММ = U_{ur} \times D/2{,}14,$$

где U_{ur} – концентрация мочевины в суточной моче, ммоль/л; D – суточный диурез, л.

Оценка потребления белка по экскреции мочевины почками у пациентов с ХБП имеет определенные ограничения. Адаптация почек к выведению низкомолекулярных метаболитов азотистого обмена (мочевина, креатинин) протекает в несколько этапов. На первых этапах небольшое снижение СКФ приводит к росту концентрации соответствующего ингредиента в плазме крови. Это, в свою очередь, увеличивает фильтрационный заряд данного вещества, что в итоге восстанавливает объем его суточной экскреции.

У пациентов, получающих ЗПТ, оценка потребления белка с помощью данного способа ЗПТ невозможна.

Но и в этих случаях существуют приемы, основанные на клинико-биохимических методах, которые могут дать информацию о потреблении белка. Например, можно вычислить скорость катаболизма протеина и соответственно дневное потребление белка исходя из кинетики мочевины.

Как уже указывалось выше, в качестве дополнений к МБД наиболее широко применяют соевый белок (соевый изолят) и кетостерил*.

Соевый изолят SUPRO 760 более чем на 90% состоит из очищенного растительного белка, содержание углеводов составляет 0,3%, жиров 1%. В составе продукта отсутствуют фосфор, холестерин, в следовых количествах представлены натрий, калий, кальций и хлор.

SUPRO 760 выпускают в виде порошка кремового цвета с нейтральным вкусом, высокой растворимостью и хорошими эмульгирующими свойствами. Можно применять для приготовления напитков, соевого молока, а также в виде добавки к первым и вторым блюдам, выпечке.

Химический состав SUPRO 760:

- белок (минимально) 90%;
- влага (максимально) 5,5%;
- жир (максимально) 1%;

- зола (максимально) 4,5%;
- калий (максимально) 0,2%;
- натрий (максимально) 1,3%.

Несмотря на то что соевый белок — растительный продукт, он содержит все незаменимые аминокислоты в наиболее приемлемых физиологических соотношениях (табл. 3-2). По качеству соевые белки сравнимы с белками яиц. Однако соевые протеины в меньшей степени, чем белки животного происхождения, способны вызывать гломерулярную гиперфильтрацию. Кроме того, продукты из соевых бобов хорошо поддаются кулинарной обработке, имеют более низкую аллергенность по сравнению с животными белками, значительно дешевле смесей эссенциальных аминокислот и кетоаналогов. Известно о способности соевых продуктов уменьшать риск онкологических заболеваний, снижать выраженность проявлений климактерического синдрома, замедлять развитие остеопороза, снижать концентрацию холестерина в сыворотке и повышать уровень гемоглобина в плазме крови.

Таблица 3-2. Аминокислотный состав SUPRO 760 (соевый белок)

Аминокислота	Количество, г/100 г продукта	Количество, г/100 г белка
Аланин	3,8	4,3
Аргинин	6,7	7,6
Аспарагиновая кислота	10,2	11,6
Цистеин	1,1	1,3
Глутаминовая кислота	16,8	19,1
Глицин	3,7	4,2
Гистидин*	2,3	2,6
Изолейцин*	4,3	4,9
Лейцин*	7,2	8,2
Метионин*	1,2	1,3
Фенилаланин*	4,6	5,2
Пролин	4,5	5,1
Серин	4,6	5,2
Треонин*	3,3	3,8
Триптофан*	1,1	1,3
Тирозин	3,3	3,8
Валин*	4,4	5,0
Общие серосодержащие*	2,3	2,6
Общие ароматические*	7,9	9,0

*Незаменимые аминокислоты.

В качестве второго популярного компонента МБД выступает препарат кетостерил*. Он имеет следующий состав (формула Циммермана):

- α-кетоаналог изолейцина, кальциевая соль – 67 мг;
- α-кетоаналог лейцина, кальциевая соль – 101 мг;
- α-кетоаналог фенилаланина, кальциевая соль – 68 мг;
- α-кетоаналог валина, кальциевая соль – 86 мг;
- α-гидроксианалог метионина, кальциевая соль – 59 мг;
- лизина ацетат – 105 мг;
- треонин – 53 мг;
- триптофан – 23 мг;
- гистидин – 38 мг;
- тирозин – 30 мг;
- кальций – 50 мг;
- общий азот – 36 мг.

Применение кетостерила* вызывает уменьшение протеинурии, симптомов уремии, признаков метаболического ацидоза, способствует снижению гиперфильтрации в клубочках, оказывает положительное влияние на синтез и деградацию белка, фосфорно-кальциевый обмен, улучшает метаболизм глюкозы и инсулиночувствительность. Препарат обладает антиоксидантными свойствами.

Включение в МБД кетостерила*, или соевого белка, приводит к замедлению нарастания дисфункции почек.

4 стадия ХБП. На этой стадии СКФ снижена до уровня 15–29 мл/мин, в связи с чем проводят мероприятия по подготовке к почечной заместительной терапии. По-прежнему актуально применение МБД (0,6 г на килограмм массы тела в сутки) в различных вариантах. Противопоказаны диеты с содержанием белка менее чем 0,6 г на килограмм массы тела в сутки из-за возможного развития БЭН. Питание с более резким ограничением потребления белка (менее 0,6 г на килограмм массы тела в сутки) может быть рекомендовано короткими курсами (около месяца) только больным, у которых нет возможности проводить гемо- или перитонеальный диализ, а также в целях облегчения страданий (уменьшение тошноты, рвоты, кожного зуда и т.д.). Чтобы не снижать энергонасыщенность рациона (не менее 30 ккал/кг), в его составе рекомендуют увеличивать удельный вес растительных жиров, а также углеводов, как сложных, так и рафинированных.

На этой стадии необходимо контролировать поступление калия и фосфора. Важно научить больного подсчитывать величину фосфорно-белкового коэффициента (отношение количества фосфора в миллиграммах на 100 г продукта к содержанию белка в граммах в том же весовом эквиваленте). В питании боль-

ных ХБП в додиализном периоде желательно использовать продукты с фосфорно-белковым коэффициентом ниже 20. К ним относят баранину (коэффициент 9), свинину (9), телятину (10), треску (10), рис (17), яйца (17), сою (17). Значения фосфорно-белкового коэффициента для других продуктов легко получить из таблиц, содержащихся во всех руководствах по питанию. Продукты с большими значениями фосфорно-белкового коэффициента в додиализном периоде ХБП желательно употреблять не чаще 1–2 раз в неделю. В частности, это касается молочных продуктов: употребление достаточного количества молока; сыры имеют высокий фосфорно-белковый коэффициент, а творог состоит в основном из белка казеина, который плохо усваивается больными ХБП. Лучше использовать кисломолочные продукты: сметану, простоквашу, ацидофилин и т.д. На этой стадии широко используют кетостерил* в дозе 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки.

Помимо контроля количества белка и фосфора в диете, больные ХБП на преддиализной стадии должны строго следить за содержанием в ней калия. Следует помнить, что наиболее богаты калием прежде всего сухофрукты (особенно изюм и курага), цитрусовые, овощи (особенно картофель), зелень, соки, орехи, какао, овсяные хлопья, отруби.

Суточное поступление калия с пищей не должно превышать 2 г.

Как уже отмечалось ранее, к важным мероприятиям лечения больных ХБП относится и поддержание в организме баланса натрия. Поэтому больным ХБП в додиализном периоде обычно назначают диету с низким содержанием натрия (количество этого элемента в большинстве продуктов питания достаточно велико, и потребности организма в нем даже здорового человека вполне можно покрыть без употребления поваренной соли). Тем не менее нередко разрешают прием небольшого количества поваренной соли (обычно 5–6 г/сут). Строгий режим по ограничению соли следует соблюдать при выраженных отеках и гипертензии.

Пациентам с ХБП очень важно контролировать количество потребляемой воды. Обычное правило — потребление воды в количестве, равном выделенному за сутки с мочой, плюс 300–500 мл. При выраженных отеках, наличии сердечной недостаточности, выраженной артериальной гипертензии количество потребляемой жидкости приходится еще более уменьшать. Больным на поздних стадиях ХБП необходимо ежедневно измерять суточный диурез.

Важно также иметь в виду ситуации (например, различные варианты сольтеряющих нефропатий, проявления нефроген-

ного несахарного диабета), при которых рассмотренные выше ограничения по минеральному составу рационов и водному балансу на 1–4 стадии ХБП оказываются неприемлемыми. В таких случаях приходится составлять индивидуальные программы ДТ.

Общее количество энергии, необходимое в сутки больным ХБП, составляет 30–35 ккал на килограмм массы тела. Поскольку потребление белка у больных ХБП в додиализном периоде ограничивают, основными источниками энергии должны стать жиры и углеводы. Увеличение потребления липидов должно происходить прежде всего за счет растительных жиров, содержащих ненасыщенные жирные кислоты. Источниками ненасыщенных жирных кислот служат в основном растительные масла (подсолнечное, оливковое, кукурузное, соевое и др.), орехи, овсяная и гречневая крупы.

Около 45% энергии человек получает за счет углеводов. Необходимо помнить, что многие питательные углеводсодержащие вещества имеют избыточное количество калия, что вынуждает употреблять их с осторожностью. Углеводы содержатся в сахаре, фруктах, овощах, картофеле, зерновых и мучных изделиях. Больным ХБП в качестве заменителей сахара можно использовать мед.

Алкоголь обладает высокой энергетической ценностью, но решение о его назначении должен принимать только врач, исходя из особенностей конкретной ситуации, и не более 20 г в сутки для женщин и 60 г для мужчин. Предпочтение отдают красным или белым винам.

Во многих случаях в организме больных ХБП наблюдают недостаток витаминов — чаще всего витаминов B_6, C, A, D, фолиевой кислоты. Потребность в дополнительном приеме витаминов обеспечивается за счет продуктов питания. Особенно осторожно следует относиться к приему высоких доз витамина C (может способствовать отложению солей кальция в тканях). Еще более опасно бесконтрольное использование современных лекарственных форм витамина D, содержащих этот витамин как в неактивной (кальций $Д_3$ Никомед Форте*), так и в активной форме (кальцитриол, 1-α-кальцидиол).

Облегчить тяготы длительных ограничений в пище могут следующие мероприятия: консультативные беседы с больным один раз в 3 мес, использование в диетах принципа большого количества продуктов, применение различных вариантов диет (стандартная МБД, варианты картофельно-яичной, шведской, рисовой диет, дни однообразного питания и т.д.).

Собственный опыт и анализ данных литературы позволяют предложить путь решения данной проблемы, по крайней мере,

в отношении выбора количества потребляемого белка, представленный в табл. 3-3.

Таблица 3-3. Расчетное содержание белка в рационе взрослых больных с преддиализными стадиями хронической болезни почек недиабетической природы без выраженной протеинурии*

Стадия ХБП	Расчетное содержание белка в диете, г/кг идеальной массы тела в сутки	Характеристика рациона
1	1,0	Обычные продукты питания (60% белка животного происхождения)
2	Не менее 0,8	
3	0,6	
4		0,3–0,4 г белка с обычными продуктами питания (не менее 50% белка животного происхождения); 0,2–0,3 г белка на килограмм идеальной массы тела в виде соевого изолята SUPRO 760 соответственно; или 0,3–0,4 г белка с обычными продуктами питания (не менее 50% белка животного происхождения); 1 таблетка кетостерила* на 5 или 8 кг идеальной массы тела соответственно

*Потребление энергии во всех случаях должно составлять 30–35 ккал на килограмм идеальной массы тела.

Значительная потеря белка с мочой (>3 г/сут), характерная для нефротического синдрома, требует определенной корректировки рекомендаций по лечебному питанию, представленных в табл. 3-3. К количеству белка, которое соответствует конкретной стадии ХБП, дополнительно назначают столько белка, сколько его теряется с мочой за сутки, умноженного на коэффициент 1,5. При очень высокой протеинурии (>5 г/сут) включение дополнительных мер внутренней нутритивной поддержки (прием соевого изолята или кетостерила*) целесообразно начинать на более ранних стадиях ХБП. Например, пациенту с высокой протеинурией и ХБП 2 стадии рекомендуют 0,8 г белка на килограмм идеальной массы тела на основе обычных продуктов питания, а все потери с мочой покрывают соевым изолятом, исходя из приведенного выше расчета (суточная потеря белка ×1,5).

При помощи определенных диетических мероприятий удается значительно уменьшить отрицательное воздействие на функцию почек некоторых из приведенных выше факторов: например, при ожирении важен переход на гипокалорийные диеты (не более 1700 ккал/сут), полное запрещение употребления алкоголя, использование адекватных физических нагрузок (например, ежедневная ходьба от 3 до 5 км), исключение сверхмодных диет для похудания и пищевых добавок.

Наличие у пациента артериальной гипертензии требует поддержания целевого уровня АД антигипертензивными препаратами, а также диетической коррекции гипертензивного синдрома ограничением поваренной соли (до 5 г/сут), консервированных продуктов, пряностей, копченостей, острых блюд, жидкости (не более 2 л/сут). Предпочтение следует отдавать растительной пище с калорийностью рациона 30–35 ккал/сут, целесообразен один разгрузочный день в неделю.

Принципы ДТ у пациентов с доказанной диабетической нефропатией (соответствующей 2–4 стадии ХБП) сходны. При выявлении больных диабетической нефропатией пользуются подходами к ДТ, характерными для додиализного периода ХБП. Для таких пациентов предусматривают содержание белка в диете 0,8 г на килограмм массы тела в сутки. При этом общая энергообеспеченность рациона должна достигать примерно 35 ккал на килограмм массы тела в сутки. Для энерговозмещения предпочтительнее углеводы. Повышение количества углеводов содействует улучшению эффекта инсулина и снижению инсулинорезистентности. Напротив, увеличение в рационе насыщенных жиров способствует угнетению действия инсулина, хотя преобладание в рационе полиненасыщенных жиров ингибирующим влиянием на эффект этого гормона не обладает.

Таким образом, больным сахарным диабетом с наличием диабетической нефропатии следует рекомендовать диету с ограничением белка. Дефицит энергии необходимо компенсировать не за счет жиров, а углеводов. Уровень гликемии следует регулировать адекватными дозами инсулина или увеличением приема сахароснижающих препаратов.

В ДТ больных инсулинзависимым сахарным диабетом количество потребляемых углеводов принято оценивать по хлебным единицам (ХЕ).

Назначение МБД пациентам с сахарным диабетом, особенно 2 типа, представляет большую сложность, поскольку требует тесного сотрудничества врача и больного.

***5* стадия ХБП.** У большинства больных, находящихся на 5 стадии ХБП, в том числе получающих лечение ГД или ПД,

выявляют разнообразные нарушения гомеостаза, которые в определенной мере связаны с развитием БЭН.

- Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, возрастающие при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывке диализаторов, продолжающейся уремической интоксикации в связи с недостаточной адекватностью диализа.
- Метаболический ацидоз, выступающий в качестве мощного индуктора протеолиза, нарушающий обмен аминокислот, особенно с разветвленной углеродной цепью (валин, лейцин, изолейцин).
- Появление тошноты, рвоты, снижение аппетита, усугубление метаболического ацидоза.
- Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов — инсулина, соматотропина и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов (ПТГ).
- Хроническое воспаление.
- Оксидативный стресс.
- Недостаточное потребление питательных веществ с пищей из-за отсутствия аппетита, диспептических явлений, ограничений в питании и потреблении жидкости, низкой осведомленности пациентов, финансовых ограничений.
- Низкая физическая активность больных на диализе.
- Интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют инфекции, заболевания ЖКТ со скрытыми кровотечениями.
- Депрессивные состояния, расстройства сна.
- Лечение глюкокортикоидными гормонами и цитостатиками.
- Потеря крови, связанная с процедурой ГД.

Одним из важнейших факторов, обусловливающих увеличение потребности гемодиализных больных в количестве белка, выступают неизбежные потери олигопептидов, аминокислот и других веществ в диализат.

Ниже представлены методы оценки состояния питания у пациентов на ЗПТ.

- Субъективные методы.
  - ◇ Субъективная общая оценка.
- Оценка режима питания.
  - ◇ Воспроизведение суточного пищевого рациона за 3 дня или неделю (пищевые дневники).
- Антропометрические методы.
  - ◇ Масса тела.
  - ◇ Индекс массы тела (индекс Кетле).

- ◇ Кожная складка над трехглавой мышцей плеча.
- ◇ Подлопаточная кожная складка.
- ◇ Окружность мышц середины плеча.
- ◇ Кожная складка выше пупартовой связки.
- ◇ Рекомендуемая масса тела.

• Биохимические параметры.

- ◇ Долгосрочные (альбумин*, трансферрин, креатинин*).
- ◇ Промежуточные (преальбумин, ретинолсвязывающий белок, абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, концентрация эссенциальных аминокислот в плазме крови).
- ◇ Краткосрочные (азот мочевины, фосфор, калий, интенсивность катаболизма белка, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор некроза опухоли).

• Анализ химического состава организма.

- ◇ Нейтронно-активационный анализ.
- ◇ Абсорбциометрия сдвоенной энергией рентгеновского излучения.
- ◇ Анализ биоэлектрического сопротивления.
- ◇ Магнитный резонанс.
- ◇ Измерение величин обменоспособных катионов.

• Функциональные параметры.

- ◇ Исследование кожной аллергической реакции замедленного типа.
- ◇ Интенсивность внезапной резкой боли (предел прочности).
- ◇ Динамометрия.
- ◇ Пробы Штанге и Генча.

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона больным рекомендуют заполнение пищевых дневников, где пациент указывает качественный и количественный состав потребляемой пищи. Достоверность результатов часто используемых трехдневных дневников ниже, чем недельных.

На основе элементарных биохимических и антропометрических исследований можно вычислить ряд показателей, полезных для выявления БЭН.

Широкое распространение получил ИМТ (индекс Кетле), рассчитываемый по формуле:

$$\text{индекс Кетле} = M/L^2,$$

где M — масса тела в килограммах; L — рост человека, в метрах, возведенный в квадрат.

Нормальные показатели составляют от 20 до 25, снижение менее 18 рассматривают как показатель недостаточного питания, повышение более 27 — как ожирение.

Существует большое количество других антропометрических показателей, процентное содержание жира в организме и т.п., но среди всех параметров наиболее доступный и информативный показатель недостаточности питания — *концентрация сывороточного альбумина*. Низкие ее значения почти всегда сопровождаются наличием других маркёров БЭН.

Поэтому принято считать, что не соответствующий норме уровень этого белка в сыворотке крови сам по себе достаточен для диагностики недостаточности питания в терминальной стадии ХБП.

Однако снижение уровня сывороточного альбумина — относительно поздний маркёр БЭН, поскольку период полураспада альбумина составляет приблизительно 21 сут, а его концентрация в сыворотке крови зависит от величин объемов внутри- и внесосудистой жидкости, а также от изменений в синтезе и катаболизме белка, растянутых по времени, также примерно на 3 нед. Кроме того, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке крови может быть обусловлено другими причинами, помимо недостаточности питания, например инфекциями, травмами, хирургическими вмешательствами. Низкий уровень сывороточного альбумина может отражать степень и наличие ряда патологических состояний, в частности воспаления. Следует помнить также, что концентрация альбумина в сыворотке крови снижается при увеличении объема внеклеточной жидкости и заболеваниях печени.

Важным показателем, потенциально свидетельствующим о развитии БЭН, можно считать и необоснованно низкую концентрацию креатинина до диализа. Концентрация креатинина в сыворотке крови (ККСК) у пациентов на ЗПТ зависит от многих факторов: эффективности внепочечного очищения, исходной мышечной массы, концентрации креатинина, при которой начата ЗПТ, основного заболевания, возраста, пола, остаточной функции почек и др. Низкая ККСК связана с большим риском смертельного исхода у диализных больных.

При обнаружении недостаточного поступления питательных веществ (по пищевым дневникам) больному дают рекомендации по коррекции рациона по возможности, без назначения дополнительных препаратов: увеличение потребления белка (не менее 1,2 г на килограмм массы тела в сутки) и поддержание энергетической ценности рациона (не менее 30–35 ккал на килограмм массы тела в сутки).

К сожалению, приемлемое потребление белка и энергии с обычным рационом не всегда защищает диализного пациента от развития проявлений БЭН.

Если должный эффект не достигнут в течение 1,5–2,0 мес, необходим переход к следующему этапу коррекции БЭН, кото-

рый заключается в назначении альтернативной схемы внутренней нутритивной поддержки: пациент получает соответствующие дополнения (кетостерил* и др.) к рациону в день сеанса ГД. При отсутствии эффекта в ближайшие 1,5–2,0 мес начинают ежедневный прием внутрь белковых препаратов или смесей аминокислот и их кетоаналогов. Естественно, продолжают контроль общего потребления питательных веществ и достижения необходимой энергообеспеченности рациона.

В итоге в рационе больных в диализном периоде ХБП должно быть меньше жидкости, натрия (соли), калия, фосфора, достаточно белка и много энергии.

В связи с резким снижением потребления поваренной соли или полным запретом ее для улучшения вкусовых качеств можно использовать в небольших количествах специи, пряности, травы, разбавленную горчицу, чеснок, лук, слабый раствор уксуса.

Необходимо фактически полностью исключить продукты, богатые калием: сухофрукты, цитрусовые, некоторые овощи (картофель), зелень, соки, орехи, какао, овсяные хлопья, отруби. Для уменьшения содержания калия (и натрия) в картофеле и других овощах можно очищенные, мелко нарезанные продукты вымачивать в воде в течение 6–10 ч, несколько раз меняя воду, что снижает количество калия в овощах на две трети.

Одним из путей предотвращения гиперфосфатемии является исключение продуктов с фосфорно-белковым коэффициентом более 20 (например, сыров от 27 до 40).

Важнейшая проблема диеты больных с ХБП на ГД — ее белково-составляющая часть. Несоблюдение этого правила может привести к снижению мышечной массы, истощению, ухудшению качества жизни и, по-видимому, к увеличению смертности у диализных больных. Оптимальным показателем, как указывалось выше, следует считать 1,0–1,2 г белка на килограмм массы тела в сутки. Результаты одной из работ, недавно выполненной в США и основанной на анализе двухлетнего наблюдения за 53 933 пациентами, показали, что суточное потребление белка менее 0,8 г/кг и более 1,4 г/кг массы тела в сутки обычно связано с более высокой летальностью у диализных больных.

Очень важно, чтобы в пищу употреблялись полноценные белки, содержащие незаменимые аминокислоты. Из животных белков — это белки куриных яиц и мяса птицы. Однако ряд полноценных белковых продуктов питания содержат много калия и фосфора. Поэтому пациентов при лечении ГД желательно несколько ограничивать в потреблении пищевых белков, нередко добавляя кетостерил* по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки или соевый белковый изолят по 0,3 г/кг в сутки.

Существующие данные свидетельствуют о том, что нутритивная поддержка при приеме внутрь кетокислот или аминокислот (в том числе кетостерил*) дает отчетливый позитивный эффект у пациентов на ЗПТ, в частности предотвращает развитие или уменьшает выраженность БЭН.

По-видимому, не менее важна способность кетостерила* уменьшать выраженность гиперфосфатемии и уровень ПТГ у пациентов на ГД.

Другие препараты также могут давать положительный эффект в плане коррекции проявлений БЭН. Есть исследования, показывающие, что у пациентов, получающих лечение регулярным ГД, назначение ежедневного приема соевого изолята оказывает позитивное воздействие как на клинико-биохимические, так и на некоторые антропометрические характеристики нутритивного статуса.

Потребность в энергии у пациентов, получающих лечение ГД, высока. Обычно она составляет 35–40 ккал на килограмм массы тела в сутки и зависит от массы тела больного и его физической активности. При легкой физической нагрузке потребность в энергии составляет 35 ккал на килограмм идеальной массы тела в сутки, при обычной – 40 ккал/кг в сутки.

Несмотря на то что пациенты с ХБП на программном ГД обычно получают много белка, значительную часть их энергетической потребности покрывают за счет жиров и углеводов. Как и в додиализном периоде, предпочтение следует отдавать растительным жирам. Целесообразно употребление рыбьего жира, однако необходимость его применения надо рассматривать индивидуально. В ряде случаев часть энергетической потребности можно покрывать за счет алкоголя. Обычно его назначают в тех же количествах, что и в додиализном периоде. Потребление углеводов у больных ХБП на диализе подчиняется тем же правилам, что и у пациентов в додиализном периоде. Продукты, богатые углеводами, с большим содержанием калия противопоказаны. Потребность в витаминах у больных при лечении ГД возрастает, однако, как указывалось выше, бесконтрольный прием современных витаминных препаратов опасен и может вызвать серьезные осложнения.

Требования в отношении питания при лечении ПД менее строги, чем при ГД. При ПД организм непрерывно подвергают дезинтоксикации, теряется больше белка, чем при ГД, поэтому следует ежедневно принимать около 1,5 г белка на килограмм массы тела в сутки. Около 60% белка при этом должно быть биологически полноценным для того, чтобы обеспечить достаточное снабжение незаменимыми аминокислотами. Целесообразно ограничивать потребление жиров и углеводов, так как организм

ежедневно через диализный раствор получает 400–800 ккал энергии в виде глюкозы. Больным показан более активный двигательный режим, чтобы предотвратить отложение жира в подкожной клетчатке, а также увеличение концентрации липидов в сыворотке крови. Преимущественно следует использовать жиры с большей долей ненасыщенных жирных кислот (растительные масла). В противоположность этому доля углеводов в диетическом энергообеспечении не должна превышать 35%. Предпочтение отдают сложным углеводам и ограничивают рафинированные. Водорастворимые витамины, особенно пиридоксин (витамин B_6*) и аскорбиновая кислота (витамин С*), следует назначать внутрь в качестве заместительной терапии.

Чтобы уменьшить ощущение переполнения в животе, обусловленное диализатом в брюшной полости, пациенты должны принимать пищу дробно, малыми порциями. Алкоголь пациентам, получающим ПД, противопоказан. В табл. 3-4 приведены некоторые советы по использованию ряда пищевых продуктов для больных на ГД и ПД.

Лечебное питание на диализе

Характеристика

МБД позволяет уменьшить скорость прогрессирования ХБП и отсрочить начало заместительной терапии, в частности снизить частоту почечной смерти. Соблюдение режима питания и характера диетических воздействий может отсрочить перевод ряда пациентов на диализ на 16–24 мес. Тем не менее данного эффекта в реальной практике достигают не более чем 25–30% больных из тех, которым показана соответствующая диетотерапия.

Конкретно оценить эффективность ЛП на 5 стадии ХБП весьма трудно. Однако если в ходе его проведения удается добиться улучшения характеристик нутритивного статуса (например, повысить концентрацию сывороточного альбумина), то, скорее всего, можно ожидать уменьшения уровня летальности и увеличения продолжительности жизни таких больных. В частности, есть сведения о том, что у пациентов с ХБП на диализе при повышении уровня альбумина на 5 г/л риск летального исхода уменьшается в 2 раза.

Факторы, влияющие на эффективность малобелковой диеты

Эффективность МБД в плане замедления прогрессирования ХБП зависит от ряда обстоятельств:

- этиологии заболевания, приведшего к ХБП;

Таблица 3-4. Рекомендации по использованию пищевых продуктов для больных, получающих гемо- или перитонеальный диализ

Пищевые продукты	Рекомендовано	Не рекомендовано
Мясо, домашняя птица, рыба всех сортов	Около 100–150 г/сут	Рыбные консервы, копченые рыба, мясо
Субпродукты	–	Все сорта
Колбаса	Около 50 г/сут	Колбасы жирных сортов
Яйца	1–2 яйца еженедельно	Яичный порошок
Масла, жиры	Диетический маргарин, растительные масла (оливковое, подсолнечное, репейное, кукурузное)	Топленый жир, шпиг, майонез
Овощи, картофель	При нормальном содержании калия разрешены все овощи, салаты и картофель. При повышенном содержании калия овощи и картофель должны быть вымочены в воде, консервы применять без жидкости	Горох, бобы, чечевица, маслины, спаржа, готовые блюда из картофеля
Молоко, сметана, творог, молочные продукты	150 г/сут	Сухое молоко, сгущенное молоко
Сыр	Около 40 г/сут	Плавленые сыры
Зерновые продукты, хлеб, хлебобулочные изделия	Рис, макаронные изделия, мука, манная крупа, хлеб всех сортов в малых количествах, хлеб «Здоровье», хлебобулочные изделия, подслащенные сахарином	Изделия из муки грубого помола, отруби, овсяные хлопья, ржаной хлеб, хлебобулочные изделия, подслащенные сахаром
Сахар и кондитерские изделия	Сахарин в таблетках и жидкий, в малых количествах кондитерские изделия, подслащенные сахарином, диетический мармелад	Сахар, мед, кондитерские изделия, изготовленные из сахара, какаосодержащие кондитерские изделия, шоколад

Окончание табл. 3-4

Пищевые продукты	Рекомендовано	Не рекомендовано
Фрукты	При нормальном содержании калия разрешены все виды фруктов. При повышении концентрации калия только 1 раз в день около 100 г фруктов в сыром виде или 150 г компота	Сушеные фрукты (киви, курага, бананы и т.д.)
Напитки	Кофе, чай, лимонад, минеральная вода, количество жидкости индивидуально	Быстрорастворимые напитки, какаосодержащие напитки, кола, сахаристые напитки. При повышении концентрации калия фруктовые и овощные соки
Приправы	Поваренная соль индивидуально, травы и приправы в малых количествах	Заменители поваренной соли и изготовленные с ее использованием продукты, дрожжевой экстракт, томатная паста, кетчуп
Алкоголь	При ГД	Все виды

- тяжести поражения почечной ткани;
- способности и желания пациента выполнять соответствующие диетические предписания.

В ряде публикаций указано, что ограничение белка в рационе в плане замедления нарастания почечной дисфункции более эффективно у больных с гломерулярными заболеваниями (первичными и вторичными) и менее — у пациентов с тубулоинтерстициальными повреждениями или поликистозом почек, с чем авторы, однако, согласиться не могут.

На практике чаще всего не удается заметить сколько-нибудь заметного влияния МБД на течение любых заболеваний почек, сопровождающихся быстропрогрессирующим нефритическим синдромом.

Способность и желание пациента выполнять соответствующие диетические предписания — важнейшее условие эффективности МБД, однако, по данным мировой литературы, в среднем доля больных ХБП, реально соблюдающих рекомендации по ДТ, из тех, которым показано ограничение белка в рационе, составляет около 50%.

Очень сложно добиться исполнения рекомендаций по ДТ в додиализных стадиях ХБП у подростков или молодых пациентов, которые долгое время не понимают тяжести своего состояния и возможных последствий.

Рассматривая проблемы ДТ при ХБП, нельзя обойти вниманием один спорный момент, касающийся целесообразности применения МБД. Некоторые нефрологи, обычно узкие специалисты в области ЗПТ, возражают против назначения малобелковых рационов пациентам в додиализном периоде ХБП. При этом они обычно опираются на результаты некоторых исследований, показавших, что наличие гипоальбуминемии увеличивает риск смерти при ГД. Не оспаривая самого факта негативного влияния низкого уровня сывороточного альбумина на течение терминальной почечной недостаточности, заметим, что ни в одном из доступных нам литературных источников не приводилось данных о том, что гипоальбуминемия развилась в результате использования МБД в додиализном периоде. Низкая концентрация альбумина в сыворотке крови больных с ХБП не обязательно определяется малым потреблением белка с пищей. Гипоальбуминемия, как известно, может быть связана со многими другими причинами [заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), нефротический синдром и т.д.]. Ссылаясь на собственный опыт и данные зарубежных авторов, можно сказать о положительном влиянии МБД на течение ХБП. Эту точку зрения подтверждают результаты ряда исследований. Например, в одном источнике показа-

но, что диета с содержанием белка в количестве 0,6 г на килограмм массы тела в сутки замедляла скорость прогрессирования почечной недостаточности и не вызывала других побочных эффектов, в том числе и гипоальбуминемии.

Наряду с количеством и качеством белка необходимо очень строго контролировать уровень энергонасыщенности рациона, ибо при дефиците калорий белок будет использован как энергетический, а не как пластический материал. Кроме того, диета должна быть сбалансированной по основным ингредиентам (белкам, жирам, углеводам).

Эффективность ДТ на 5 стадии ХБП также зависит от ряда условий. Как следует из данных, приведенных выше, общепринятое определение БЭН как состояния, «при котором потребности организма в белке и энергии не обеспечены питанием», не вполне справедливо для больных, получающих ЗПТ.

Именно поэтому только одними диетическими мерами у таких пациентов практически никогда не удается ликвидировать проявления БЭН, хотя назначение соответствующего рациона и контроль его соблюдения обычно позволяют стабилизировать недостаточность питания на более низкой стадии. Тем не менее все диетические воздействия будут практически неэффективны при неадекватном режиме диализа, плохом его качестве и недостаточности мер по своевременной коррекции анемии или вторичного гиперпаратиреоза.

Особенности диетотерапии детей с хронической болезнью почек

Растущий организм ребенка, особенно в первые два года жизни, когда рост наиболее интенсивен, необычайно уязвим в отношении дефицита основных нутриентов. Длительное время диетологический подход к детям с почечными заболеваниями слепо копировал принципы лечения взрослых пациентов, что привело к появлению поколения почечных больных с задержкой роста ниже третьего перцентиля, нарушением физической работоспособности и признаками белково-энергетической недостаточности еще до наступления терминальной почечной недостаточности. Зачастую картина усугублялась тяжелым синдромом Кушинга, электролитным и минеральным дефицитом.

В настоящее время на фоне успехов в терапии приобретенных почечных заболеваний у детей и заместительной почечной терапии не ослабевает интерес к диетическим манипуляциям, позволяющим сохранить основные гомеостатические константы и поддержать организм ребенка в состоянии максимальной адаптации с обеспечением должного физического и интеллектуального развития.

Вариабельность врожденных и приобретенных болезней почек у детей не позволяет дать универсальные рекомендации, однако в отношении основных нутриентов можно предложить следующее.

Белок. Несмотря на теоретические предпосылки и наблюдения из терапевтической практики, в немногочисленных контролируемых исследованиях у детей с ХБП не удалось продемонстрировать положительный эффект ограничения белка в диете на замедление прогрессирования нарушения почечной функции. Метаанализ двух исследований, включавших 250 детей, не выявил различий в группах с нормальным и сниженным потреблением белка в отношении частоты «почечной смерти», уровня СКФ и роста через два года после включения в исследование.

Возможно, это отчасти связано с отсутствием в структуре педиатрической ХБП диабетической нефропатии и ряда других прогрессирующих нефропатий взрослых, при которых роль малобелковой диеты доказана.

Особо нежелательно ограничение белка в диете детей с нефротическим синдромом, поскольку это значимо усугубляет гипоальбуминемию, а необходимость восполнения энергии за счет углеводов и жиров может усилить кушингоидное ожирение и гиперлипидемию. Согласно большинству рекомендаций следует придерживаться обычного потребления белка (табл. 3-5), а у младенцев с врожденным или инфантильным нефротическим синдромом квота белка должна доходить до 4,5 г/кг.

Поводом к ограничению белка в диете ребенка с ХБП могут быть только выраженная гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоидит с прогрессирующей ренальной остеопатией. Важной является эффективная коррекция метаболического ацидоза бикарбонатом для уменьшения процессов катаболизма белка.

Натрий. Аргументом в пользу ограничения поваренной соли при болезнях почек у детей являются отечные состояния, артериальная гипертензия, нефрогенный несахарный уролитиаз, альдостеронизм. При сольтеряющих состояниях, псевдогипоальдостеронизме, синдроме Бартера, синдроме Фанкони требуется восполнение натрия.

Вода. Ограничение жидкости необходимо при отеках, остром повреждении почек ренального генеза, нормо- и гиперволемической гипонатриемии, тяжелой артериальной гипертензии с недостаточностью кровообращения. В остальных случаях целесообразна адекватная гидратация.

Кальций. Дефицит кальция может наблюдаться у детей при синдроме Фанкони, нефротическом синдроме. Увеличение потребления кальция не сопровождается существенным повышением его абсорбции, поэтому при кальцийдефицитных

Таблица 3-5. Рекомендуемые дневные нормы потребления основных

Возраст	Энергия, ккал	Белок, г	Ca, мг	Fe, мг	Витамин A, мкг	Витамин D, мкг
Младенцы						
3–6 мес	700	16	500–600	7	300	10,0
6–9 мес	810	17	500–600	7	300	10,0
9–12 мес	950	18	500–600	7	300	10,0
Дети до 5 лет						
1–2 года	1150	19	400–500	7	250	10,0
2–3 года	1350	22	400–500	7	250	10,0
3–5 лет	1550	25	400–500	7	300	10,0
Дети старше 5 лет						
Мальчики						
5–7 лет	1850	30	400–500	7	300	10,0
7–9 лет	2100	39	400–500	7	400	2,5
10–11 лет	2200	49	600–700	7	575	2,5
12–13 лет	2400	61	600–700	12	725	2,5
14–15 лет	2650	74	600–700	12	725	2,5
16–17 лет	2850	80	500–600	6	750	2,5
Девочки						
5–7 лет	1750	30	400–500	7	300	10,5
7–9 лет	1800	39	400–500	7	400	2,5
10–11 лет	1950	51	600–700	7	575	2,5
12–13 лет	2100	63	600–700	18	725	2,5
14–15 лет	2150	66	600–700	18	725	2,5
16–17 лет	2150	60	500–600	19	750	2,5

состояниях в большинстве случаев требуется лечение препаратами витамина D. Ограничение кальция оправданно только при гиперкальциемии, например при первичном гиперпаратиреоидите идиопатической неонатальной гиперкальцемии, синдрома Вильямса. При мочекаменной болезни и первичной гиперкальцийурии содержание кальция в диете должно быть нормальным.

Фосфат. Основными пищевыми поставщиками фосфата являются мясо, птица, рыба и молочные продукты, особенно сыр. Они должны быть ограничены при гиперфосфатемии, что, как правило, с трудом удается достичь у ребенка

нутриентов у детей

	Тиамин, мг	Рибофлавин, мг	Ниацин, мг	Витамин B_{12}, мкг	Фолиевая кислота, мкг	Витамин С, мг
	0,28	0,42	4,6	0,3	60	20
	0,32	0,49	5,3	0,3	60	20
	0,38	0,57	6,3	0,3	60	20
	0,46	0,69	7,6	0,9	100	20
	0,54	0,81	8,9	0,9	100	20
	0,62	0,93	10,2	1,5	100	20
	0,74	1,11	12,2	1,5	100	20
	0,84	1,26	13,9	1,5	100	20
	0,88	1,32	14,5	2,0	100	20
	0,96	1,44	15,8	2,0	200	30
	1,06	1,59	17,5	2,0	200	30
	1,14	1,71	18,8	2,0	200	30
	0,70	1,05	11,6	1,5	100	20
	0,72	1,08	11,9	1,5	100	20
	0,78	1,17	12,9	2,0	100	20
	0,84	1,26	13,9	2,0	200	30
	0,86	1,29	14,2	2,0	200	30
	0,86	1,29	14,2	2,0	200	30

и требует использования кальцийсодержащих фосфатбиндеров, тем более что адинамическая костная болезнь у детей с терминальной стадией ХБП практически не встречается. Гипофосфатемические болезни (фосфат-диабет, синдром Фанкони) требуют назначения препаратов неорганического фосфата (двухосновный фосфат калия и двухосновный фосфат натрия) до 100 мг/кг в день.

Железо. Железодефицитная анемия часто развивается даже у здоровых детей раннего возраста, что также является аргументом против необоснованного ограничения мяса, являющегося основным источником железа. Назначение препаратов железа

показано как при железодефицитной анемии, так и при анемии на фоне воспалительных процессов и при почечной анемии в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином.

В заключение следует обратить внимание на некоторые организационные моменты, которые необходимо учитывать при планировании и проведении ДТ в тесном сотрудничестве с врачом-диетологом, контролирующим клинические проявления БЭН, состав пищевого рациона и пересмотр его как минимум 1 раз в 3–4 мес. Необходимо обращать внимание на выраженность физических нагрузок, их переносимость, руководствуясь общим состоянием пациента, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (пульс, АД), анализом состояния мышечной массы. Следует практиковать обучение больных правилам рационального питания, выбора продуктов, контролировать дисциплинированность пациентов, правильность заполнения пищевых дневников и подсчета главных ингредиентов (белков, жиров, углеводов).

Нужно помнить о важной реальной социальной защищенности больных, включающей организацию транспорта, помощь в трудоустройстве, предоставлении льгот на приобретение кетостерила*, соевых изолятов, других пищевых добавок.

Диетотерапия детей с ХБП представляет отдельную и очень сложную проблему. Это связано с особенностями структуры нефрологической заболеваемости в детской популяции, учета необходимости роста и развития ребенка, а также с меньшей разработанностью принципов лечебного питания таких больных. При выборе тактики ДТ ребенка с ХБП следует пользоваться рекомендациями, кратко изложенными выше.

Глава 4

Основные нефрологические синдромы

4.1. Протеинурия и нефротический синдром

В.В. Фомин, И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко

Определение

Нефротический синдром — симптомокомплекс, включающий протеинурию более 3,0 г/сут, гипоальбуминемию и отеки, нередко достигающие степени анасарки.

- **Протеинурия** более 3,0 г/сут (у детей более 50 мг/кг в сутки, или более 1000 мг/м^2, отношение белка к креатинину мочи более 2,0 мг/мл).
- **Гипоальбуминемия.**
- **Отеки** (от латентных до анасарки).
- **Гиперлипидемия** (гиперхолестеринемия более 5,1 ммоль/л), гипертриглицеридемия.

Обязательные признаки нефротического синдрома — протеинурия и гипоальбуминемия, выраженность отеков может быть различной; гиперлипидемия очень характерна для нефротического синдрома, но не является его обязательным признаком.

Код по МКБ-10

- N04. Нефротический синдром.

Эпидемиология

Распространенность нефротического синдрома определяется эпидемиологической характеристикой тех заболеваний, при которых он развивается. Так, у афроамериканцев в связи с наличием определенных генетических детерминант чаще развивается фокально-сегментарный гломерулосклероз, являющийся одной из ведущих причин нефротического синдрома. В свою очередь, при многих формах хронического гломерулонефрита, часто встречающихся в развитых странах, например для IgA-нефропатии, нефротический синдром менее характе-

рен, и его наличие всегда указывает на существенное ухудшение почечного прогноза. Семейные варианты нефротического синдрома встречаются крайне редко; известна их ассоциация с определенными этническими группами.

Общепринятой классификации нефротического синдрома не разработано. Возможно выделение первичного (идиопатического) варианта, как правило, обусловленного носительством мутаций определенных генов (например, кодирующих мембранные белки подоцитов), нередко имеющих семейный характер, и вторичного, развивающегося при различных заболеваниях и составляющего подавляющее большинство всех случаев нефротического синдрома.

С клинической точки зрения необходимо выделение гипо- и гиперволемического варианта нефротического синдрома (табл. 4-1); гиповолемический вариант особенно опасен с точки зрения развития нефротического криза, который может быть спровоцирован, в частности, передозировкой петлевых диуретиков.

Таблица 4-1. Дифференциация гипо- и гиперволемического варианта нефротического синдрома

Критерий	Гиповолемический вариант	Гиперволемический вариант
Альбумин, г/л	<20 г/л	>20 г/л
Артериальное давление	Нормальное или тенденция к артериальной гипотензии	Нормальное или артериальная гипертензия
Ортостатическая гипотензия	Характерна	Нет
Диурез	Может быть снижен, вплоть до анурии	Нормальный

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

Пациент с впервые выявленным нефротическим синдромом подлежит обязательной госпитализации в профильное нефрологическое отделение; пребывание в стационаре оптимально также и для пациентов с гиповолемическим вариантом нефротического синдрома.

Неотложные мероприятия при нефротическом синдроме необходимы при нефротическом кризе — специфическом варианте гиповолемического шока, проявляющемся трудноуправляемой артериальной гипотензией, олигоурией, а также характерным признаком — мигрирующей болезненной эри-

темой, нередко ошибочно интерпретируемой как дебют рожи. При нефротическом кризе необходимо:

- восполнение объема циркулирующей крови плазмой, раствором альбумина (бессолевым), возможны инфузии декстранов, однако данные об их эффективности противоречивы;
- антикининовые средства (пармидин и пирикарбат — в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы);
- антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярный гепарины).

Основанием для применения неотложных мероприятий при нефротическом синдроме могут стать тромботические и/или тромбоэмболические осложнения. Лечение их проводится по общим правилам; обязательно применение антикоагулянтов.

Клиническая картина

Жалобы на отеки, снижение диуреза, нарушение аппетита, недомогание, боль в грудной клетке, животе.

Симптомы. Отеки (от умеренных до анасарки, с одно- или двусторонним гидротораксом, асцитом и гидроперикардом) развиваются либо постепенно, либо быстро — менее чем за сутки. При асците возможны поносы, вздутие живота, тошнота, рвота. При гидротораксе и гидроперикарде — одышка. Кожа сухая, шелушится. Величина АД определяется патогенетическими особенностями заболевания, при котором развился нефротический синдром; тенденция к артериальной гипотензии характерна для гиповолемических вариантов нефротического синдрома, а также для амилоидоза почек.

Лабораторные данные. Повышена СОЭ, лейкоцитоз, умеренная анемия. Общий анализ мочи: высокая относительная плотность, pH щелочная. Протеинурия нефротического уровня (при длительном нефротическом синдроме может быть ниже).

Этиология

Основные причины нефротического синдрома: гломерулонефриты — первичный и при системных заболеваниях, диабетическая нефропатия, амилоидоз почек.

Нефротический синдром может быть ассоциирован со злокачественными опухолями (паранеопластический нефротический синдром, возможный как при солидных опухолях, так и при лимфопролиферативных заболеваниях), приемом некоторых лекарственных препаратов (соли золота, D-пеницилламин),

наркотиков (героин), аллергическими реакциями (пищевые аллергены, укусы насекомых, змей).

Патогенез

Нарастание протеинурии, вплоть до нефротического уровня, определяется прежде всего утратой селективности гломерулярной базальной мембраной и прогрессирующей подоцитарной дисфункцией. Потери альбумина с мочой определяют также и снижение онкотического давления крови, обусловливающее нарастание отеков. Неадекватная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, типичная для многих вариантов нефротического синдрома и приводящая к усугубляющей отек ретенции натрия и осмотически связанной воды, дополняется резистентностью соответствующих сегментов нефрона к натрийуретическим пептидам. Типичная для нефротического синдрома гиперкоагуляция, определяемая активацией, в первую очередь сывороточного и эндотелиального звена гемостаза, обусловливает увеличение риска венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Диагностика

Диагностический алгоритм

Нефротический синдром чаще развивается у больных ХБП и проявляется нарастанием отеков. Реже нефротический синдром возникает внезапно, без видимой причины. Нефротический синдром может быть первым проявлением следующих заболеваний: постстрептококковый гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, диспротеинемия, системный васкулит, лекарственные и токсические поражения почек, инволютивные нарушения. Подозревать нефротический синдром следует у всех пациентов с отеками. Назначают исследования, позволяющие диагностировать нефротический синдром.

Анамнез

Предполагать нефротический синдром следует у всех пациентов с впервые выявленными отеками и протеинурией, прежде всего у тех, кто страдает заболеваниями, являющимися потенциальными причинами нефротического синдрома.

Физикальное обследование

При обследовании уточняют распространенность и выраженность отеков (нижние конечности, лицо, спина, живот, полости); при осмотре кожи целенаправленно выявляют возможные местные признаки венозных тромбозов и эритему —

признак нефротического криза. При измерении АД необходимо учитывать его динамику при переходе в ортостатическое положение.

Лабораторные исследования

Общий анализ мочи: суточная протеинурия (>3,0 г/сут), цилиндры — гиалиновые, жировые, восковидные и эпителиальные, лейкоцитурия.

Общий анализ крови: при нефротическом синдроме — повышена СОЭ, возможны анемия, лейкоцитоз.

Биохимический анализ крови

- Общий белок и протеинограмма (гипоальбуминемия, снижение концентрации γ-глобулинов).
- Глюкоза крови (гипергликемия при сахарном диабете), тест на толерантность к глюкозе, гликозилированный гемоглобин.
- Нарушения электролитного состава (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия).
- Холестерин крови или липидограмма (гиперлипидемия); гиперкоагуляция; снижение концентрации железа, кобальта, цинка.
- Креатинин крови (может быть нормальным и повышенным).
- Иммунологические исследования: LE-клетки и антинуклеарные антитела, антитела к ДНК, АНЦА, криоглобулины.
- Сывороточные маркеры HBV- и HCV-инфекции, ВИЧ.
- При предположении об амилоидозе — иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи, определение в крови белков острофазового ответа (С-реактивный белок).

Коагулограмма

Инструментальные исследования

- УЗИ для выявления структурных нарушений почек и мочевых путей (уточнение размеров, эхогенность, симметричность изменений).
- Биопсия почки (позволяет уточнить этиологию нефротического синдрома и определить тактику ведения).

Показания к консультации других специалистов

- **Офтальмолог.** При нефротическом синдроме у больных сахарным диабетом — выявление и лечение ретинопатии.
- **Ревматолог.** Подозрение на системное заболевание (СКВ, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева), при наличии экстраренальных поражений.
- **Гепатолог.** Обнаружение вирусных гепатитов. Назначение антивирусной терапии.

- **Онколог.** Подозрение на онкологические заболевания.
- **Хирург.** Острая сосудистая патология.
- **Гематолог.** Подозрение на заболевания крови.

Лечение

Показания к госпитализации

Больных госпитализируют при впервые выявленном нефротическом синдроме, рецидиве и осложнениях нефротического синдрома.

Немедикаментозное лечение

- **Режим:** дозированная двигательная активность (полное обездвиживание способствует развитию тромбозов), санация очагов инфекции, профилактика запоров. При выраженном отечном синдроме показан постельный режим.
- **Диета:** стол № 7 с ограничением соли до 3,5–4,0 г/сут или бессолевая диета, богатая калием. Ограничение жидкости при снижении диуреза и массивных отеках (объем потребляемой жидкости, включая инфузии, не должен превышать диурез). Потребление белка 0,8–1,0 г/кг (малобелковая диета нежелательна из-за гипоальбуминемии, высокобелковая диета может усиливать протеинурию), прием кетостерила* улучшает белковый обмен

Медикаментозное лечение

- Контроль гликемии у больных диабетической нефропатией.
- При первичных и вторичных гломерулонефритах ремиссии нефротического синдрома способствует иммуносупрессивная терапия: глюкокортикоиды, цитостатики — циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил и их комбинации.
- С целью достижения антипротеинурического эффекта рекомендуются препараты, блокирующие РААС – ингибиторы АПФ (иАПФ), и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).
- Монотерапия иАПФ или БРА с индивидуальным подбором дозы, начиная с малой или средней и постепенно повышая до максимальной при хорошей переносимости. Противопоказания для назначения/увеличения дозы — гипотония (систолическое АД ниже 110 мм рт.ст.), неконтролируемая гиперкалиемия. При росте креатинина более чем на 30% исходного уровня в ответ на увеличение дозы рекомендуется вернуться к прежней. При росте креатинина более чем на 50% препарат следует отменить. При гиперка-

лиемии, не контролируемой диетой и салуретиками, также рекомендована отмена препарата. При гиперкалиемии сартаны предпочтительнее, чем иАПФ.

- Коррекцию нефротической гиперлипидемии целесообразно начинать с патогенетической терапии нефротического синдрома. При ее неэффективности и сохраняющейся гиперлипидемии оправданно назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), которые показаны и с позиции нефропротекции (снижают протеинурию, тормозят развитие фиброза).
- Парентеральное введение белковых растворов (альбумин, желательно бессолевой), плазмы крови.
- Диуретические препараты: тиазидные диуретики эффективны при СКФ в дозе не менее 25–30 мл/мин; препараты выбора – петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, сохраняющий эффективность при гипоальбуминемии), дозу которых подбирают с особой осторожностью для пациентов с тенденцией к гиповолемии; присоединение антагонистов альдостерона (спиронолактон) возможно только при строгом мониторинге динамики калиемии.
- Ультрафильтрация плазмы при гипергидратации или отсутствии эффекта от диуретиков.
- При нефротическом синдроме со снижением сывороточного альбумина менее 2,5 г/дл и при наличии дополнительных факторов риска тромбозов (иммобилизация, обезвоживание, интеркуррентные инфекции и др.) предлагается профилактическая антикоагулянтная терапия (варфарин, гепарины). Гепарины предпочтительны для лечения пациентов с выраженными отеками (особенно рефрактерными к стандартной терапии) и гипертонией, поскольку помимо антикоагулянтного действия обладают диуретическим и антигипертензивным эффектом за счет способности подавлять альдостерон:
  - гепарин натрия по 5 тыс. ЕД 4 раза в сутки подкожно;
  - надропарин кальция (например, фраксипарин*) по 0,3–0,6 мл 1–2 раза в сутки подкожно;
  - далтепарин натрия (например, фрагмин*) по 0,2 мл (по 2500 и 5000 МЕ) 1–2 раза в сутки подкожно;
  - эноксапарин натрия по 20–100 мг (0,2–1,0 мл) 1–2 раза в сутки подкожно.

Роль протеинурии в прогрессировании хронической болезни почек

В настоящее время установлена роль протеинурии не только как маркёра активности, но и как независимого фактора

прогрессирования ХБП. Показан более быстрый темп развития терминальной почечной недостаточности у больных ХБП с высокой (особенно нефротического уровня) персистирующей протеинурией.

Механизмы нефротоксического действия протеинурии

Повреждение почек, вызванное компонентами протеинурии, реализуется через интерстициальное воспаление, заканчивающееся формированием тубулоинтерстициального фиброза. Многочисленными исследованиями подтверждена роль тубулоинтерстициального фиброза как патоморфологической основы прогрессирования почечной недостаточности.

Центральную роль в развитии интерстициального воспаления и фиброза в почке играют эпителиальные клетки проксимальных канальцев, активация которых может осуществляться несколькими путями. Один из них – стимулирующее действие на эпителиоциты медиаторов (ангиотензина II, ИЛ-1, ТФР-β1 и др.), продуцируемых в клубочках при воспалении. Их поступление в гломерулярный ультрафильтрат, а также в перитубулярную микроциркуляцию по *v. efferens* приводит к активации эпителиальных и эндотелиальных клеток. В некоторых случаях (в частности, при нефрите с полулуниями) провоспалительный гломерулярный ультрафильтрат может попадать в интерстиций непосредственно из клубочка через разрывы боуменовой капсулы и вызывать перигломерулярное интерстициальное воспаление и фиброз. Другой путь активации эпителиальных клеток (возможно, основной) – воздействие на них профильтровавшихся из клубочков белков.

Среди компонентов протеинурии с нефротоксическим действием установлена роль альбумина (в первую очередь в составе липидсодержащих комплексов), трансферрина в ассоциации с железом, белков комплементарного каскада. Под влиянием протеинурии эпителиоциты меняют свой фенотип, трансформируясь из реабсорбирующей клетки в воспалительную. Воздействие на канальцевый эпителий альбумина и других компонентов протеинурии приводит к активации ядерного фактора транскрипции NFκB. NFκB транслоцируется в ядро эпителиоцита, где связывается с генами-мишенями и усиливает экспрессию медиаторов (адгезивных молекул, цитокинов, хемокинов, факторов роста, вазоактивных пептидов и др.), что приводит к ремоделированию тубулоинтерстиция. Наиболее важную роль в реализации нефротоксического действия протеинурии играют моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1), фак-

тор регуляции экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов (RANTES), а также ТФР-β1.

MCP-1 и RANTES, синтезируемые канальцевым эпителием под влиянием протеинурии, диффундируют в интерстиций почки и обеспечивают накопление в нем моноцитов/макрофагов и лимфоцитов с формированием воспалительного инфильтрата. Данные хемокины стимулируют продукцию клетками инфильтрата медиаторов, способствующих прогрессированию воспаления и развитию фиброза в интерстициальной ткани почки.

Профиброгенное действие MCP-1 объясняют его активирующим влиянием на синтез макрофагами ТФР-β1 — одного из ведущих регуляторов фиброгенеза в почке. В условиях повышенной продукции ТФР-β1 происходит трансдифференциация резидентных фибробластов в миофибробласты — основные профиброгенные клетки, обладающие способностью продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как фибронектин, ламинин, коллаген I, III, IV типов, гепарансульфат-протеогликаны. Пул миофибробластов в интерстиции пополняют и тубулярные эпителиальные клетки, которые трансдифференцируются в миофибробласты также под действием ТФР-β1. Помимо усиленного синтеза экстрацеллюлярного матрикса его накоплению в интерстиции почки способствует нарушение процессов деградации вследствие активируемой ТФР-β1 продукции ингибиторов протеолиза: PAI–I и ингибиторов матриксных протеиназ (TIMP). Кроме вышеназванных эффектов ТФР-β1 участвует в механизмах фиброгенеза, усиливая апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток, что ведет к канальцевой атрофии и потере перитубулярных капилляров.

Ключевая роль в ремоделировании почечного тубулоинтерстиция принадлежит ангиотензину II. Установлено, что эпителиальные клетки канальцев при протеинурии вырабатывают большое количество ангиотензина II, который оказывает профиброгенный эффект благодаря своей способности активировать тубулярный NFκB и стимулировать высвобождение этими клетками и интерстициальными фибробластами медиаторов воспаления и фиброза, усиливать продукцию профиброгенных ТФР-β1 и PAI–I.

Интегрирующая функция ангиотензина II на всех этапах формирования фиброза в почке обосновывает признание лекарственных средств, нивелирующих его действие, в качестве основного компонента нефропротективной стратегии. В ряде клинических исследований, в том числе крупных контролируемых (REIN, RENAAL, AIPRI), подтвержден нефропротективный

эффект иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, в том числе благодаря их антипротеинурическому действию.

4.2. Гематурия

А.Н. Цыгин, В.В. Борисов

Определение

Гематурия — присутствие крови в моче.

Коды по МКБ-10

- N02. Рецидивирующая и устойчивая гематурия.
- N07. Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках.

Эпидемиология

Частота встречаемости гематурии составляет от 0,5–4,0% среди детей до 12,0–21,1% среди взрослых.

Патофизиология

Происхождение гематурии объясняется множеством причин, связанных с механической травмой, нарушениями гемостаза, микробно-воспалительными процессами, кальциурией, образованием конкрементов в мочевой системе, васкулитами почечных сосудов, иммунокомплексными нефритами, патологией коллагена гломерулярных базальных мембран, кистозными дисплазиями, опухолями и др. Таким образом, гематурия может представлять общую проблему для урологии и нефрологии.

Диагностика

Цвет мочи в норме соломенно-желтый. Примесь крови придает ему насыщенно-коричневый оттенок (цвет кока-колы), отображающий присутствие эритроцитов, измененных в кислой и гиперосмолярной среде. Иногда гемолиз придает моче зеленоватый оттенок. При постренальной гематурии цвет может быть красным или розовым. Определенную окраску моче могут придавать пищевые ингредиенты. Так, например, свекла окрашивает мочу в красный цвет, что иногда ложно трактуется как гематурия. При необычной окраске мочи следует проанализировать влияние на ее цвет медикаментозных препаратов, принимаемых больным.

Наиболее серьезной ошибкой врача, к которому обратился пациент с макрогематурией, не связанной с острым воспалением простаты, уретры или мочевого пузыря, является назначение гемостатической терапии без выяснения источника кровотече-

ния. Внезапно появившись, гематурия может быть малопродолжительной и прекратиться самостоятельно. Отсутствие каких-либо заметных клинических проявлений (боль, дизурия) может успокоить больного и врача, убедить их в отсутствии необходимости в детальном обследовании. Следующий эпизод гематурии, появление других симптомов заболевания по мере его прогрессирования могут свидетельствовать о запоздалом диагнозе, когда перспективы излечения гораздо хуже. Тактика углубленного обследования для уточнения причины гематурии зависит от комплексной оценки клинических симптомов, данных физикального обследования, лабораторного, ультразвукового, эндоскопического и других исследований. Во многом она соответствует алгоритмам клинического поиска при конкретных нефрологических и урологических заболеваниях. Однако авторы считают принципами такого обследования кратчайший путь к получению максимума полезной информации для установления правильного диагноза и определения рациональной терапии, недопущение необоснованного лечения при неполноценной или ошибочной диагностике, а также использование всего необходимого арсенала диагностических средств, особенно для выявления или исключения заболеваний хирургического профиля.

Выявление *гематурии* требует следования определенному алгоритму диагностики ее потенциальных причин (табл. 4-2). Существует несколько количественных критериев определения гематурии.

- Наличие 5 эритроцитов и более в поле зрения при ×40-микроскопии центрифугированной при 750 об/мин мочи либо более 3 эритроцитов в поле зрения нецентрифугированной мочи.
- Более 6 эритроцитов в 0,9 мм³ нецентрифугированной мочи.
- Более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи (проба Нечипоренко). Данный критерий не согласуется с используемым в Европе критерием — более 10 эритроцитов в 1 мкл.
- Более 1 млн эритроцитов в 24-часовой моче (проба Аддиса).

Различают следующие клинические варианты гематурии.

- Бессимптомная микрогематурия.
- Макрогематурия.
- Микрогематурия с клиническими симптомами (дизурия, геморрагический синдром, лихорадка, боли и т.д.).
- Микрогематурия с протеинурией более 0,5 г/л.

Разная по интенсивности макроскопическая примесь крови в моче на протяжении акта мочеиспускания помогает ориентировочно составить представление о возможной локализации

Таблица 4-2. Причины гематурии у детей

Гломерулярные болезни	Опухоли
IgA-нефропатия Нефрит Шенлейна–Геноха Эндокапиллярный ГН (острый постинфекционный ГН) Синдром Альпорта Болезнь тонких базальных мембран Мембранопролиферативный ГН, ГН с полулуниями Нефрит при СКВ Негломерулярная гематурия Инфекции Пиелонефрит/цистит Уретрит/простатит Шистосомоз Мочекаменная болезнь, нефрокальциноз Обструкция Поликистоз почек Медуллярные болезни Папиллонекроз Губчатая почка Туберкулез	Опухоль Вильмса и др Травма (почек, мочевого пузыря, уретры) Прочие Люмбалгическо-гематурический синдром Семейная телеангиэктазия Артериовенозные аномалии (фистулы) Химический цистит Эрозии МВП Инородные тела МВП Сдавление почечной вены (синдром Nutkracker) Симуляция (добавление крови в мочу) Коагулопатия (гемофилия и др., антикоагулянты), всегда сочетается с другими геморрагическими симптомами

патологического процесса, послужившего причиной кровотечения. Принято различать инициальную, тотальную и терминальную макрогематурию. При инициальной макрогематурии окраску кровью в большей степени имеет моча, выделяющаяся из уретры в начале акта мочеиспускания. Очевидно, что источник кровотечения при этом располагается в уретре. По мере поступления мочи из мочевого пузыря в ходе мочеиспускания кровь как бы отмывается из мочеиспускательного канала. Среди причин инициальной гематурии — опухоль, неполный разрыв, камень, а также некоторые формы воспаления уретры. При терминальной гематурии окраску кровью приобретают последние порции мочи, завершающие мочеиспускание. Иногда при этом в конце мочеиспускания из уретры могут выделяться капли крови. Источником кровотечения в этих случаях принято считать область треугольника, шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры — зоны, наиболее активно подвергающиеся сокращению в конце мочеиспускания. Среди причин кровотечения в этих случаях — опухоли, конкременты, располагающиеся или смещающиеся в шейку пузыря при мочеиспускании, процессы, обусловливающие

варикозное расширение вен шейки мочевого пузыря, рак простаты, воспалительные заболевания мочевого пузыря у женщин, предстательной железы у мужчин, а также проявления застойного простатита и колликулита. При тотальной макрогематурии, когда на протяжении акта мочеиспускания вся моча равномерно окрашена кровью, источник кровотечения может быть и в мочевом пузыре, и в вышележащих отделах мочевых путей, и в почках.

Поскольку в достаточно большом проценте случаев впервые выявленная гематурия может исчезнуть спонтанно, тактика может быть наблюдательной при условии контроля почечной функции. Следует подчеркнуть значение визуализационных методов для выявления инфекций мочеполовых путей (ИМП), конкрементов, опухолей и др. Основной задачей диагностики при гематурии является выявление заболеваний, потенциально опасных развитием прогрессирующего почечного повреждения с риском перехода в хроническую почечную недостаточность.

На первом этапе исключается травматическое происхождение гематурии на основании анамнеза и осмотра, в том числе и гениталий. Исключается наличие генерализованного геморрагического синдрома. Выделение окрашенной кровью мочи в начале акта мочеиспускания может указывать на источник гематурии в уретре. Гематурия в виде нескольких капель крови в конце мочеиспускания характерна для шистосомоза. Боль в пояснице, иррадиирующая вниз живота, типична для почечной колики (отхождения конкремента), неиррадиирующая боль – для пиелонефрита. Связь макрогематурии с респираторными и фарингеальными инфекциями позволяет заподозрить IgA-нефропатию.

Затем с помощью методов медицинской визуализации определяют признаки структурных аномалий почек (кисты, обструкции), опухолей, конкрементов и нефрокальциноза. В большинстве случаев достаточный объем информации может быть получен при ультразвуковом исследовании. Экскреторная урография показана редко ввиду малой информативности. Компьютерная и магнитно-резонансная томография выполняются при подозрении на наличие конкремента в мочеточнике, опухоли или аномалии почечных сосудов (синдром Nutcracker).

Даже при отсутствии клинических признаков инфекции мочевых путей показано исследование на бактериурию для ее окончательного исключения. Уточняется семейный характер гематурии, наблюдаемый в 10–15% случаев.

Выполняется исследование мочи на кальциурию (в норме не более 4 мг/кг в сутки или соотношение кальция к креатинину в моче не выше 0,2 мг/мг).

Немаловажное практическое значение имеет дифференцирование ренальной (гломерулярной) и экстраренальной гематурии. Помимо клинических симптомов для этого исследуется морфология эритроцитов мочи с использованием фазово-контрастной микроскопии (ФКМ). Наличие дисморфных эритроцитов в количестве более 50% характерно для гломерулярной гематурии. Если среди всех эритроцитов акантоциты (рис. 4-1, см. цв. вклейку) составляют более 5% -ренальное происхождение гематурии считается доказанным. Для нее также характерно присутствие в моче эритроцитарных цилиндров. Сочетание с протеинурией выше 1 г/л также чаще всего подтверждает гломерулярный характер гематурии.

Подтверждение гломерулярного характера гематурии требует исключения острого постинфекционного гломерулонефрита, нефрита Шенлейна–Геноха, диагноз которых устанавливается на основании комплекса клинико-иммунологических критериев и в большинстве случаев не требует биопсии почки.

Показания к биопсии почки у больных с гематурией следующие.

- Сочетание с протеинурией или нефротическим синдромом.
- Длительность более года при сохранных почечных функциях.
- Семейный характер гематурии.
- Сочетание с нарушением почечных функций.
- Отсутствие признаков коагулопатии, кальциурии, структурных аномалий почек.
- Подозрение на гломерулярный генез гематурии (данные ФКМ).

Проводятся светооптическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования нефробиоптата.

Существует точка зрения, что биопсия почки при изолированной гематурии имеет лишь прогностическое значение и не влияет на выбор терапевтической тактики. Спектр заболеваний, вызывающих изолированную гематурию, обширен, но условно их можно подразделить на прогрессирующие и непрогрессирующие. Примером первых может служить синдром Альпорта, вторых — острый постстрептококковый гломерулонефрит, болезнь тонких базальных мембран. Сложность ведения больных с изолированной гематурией состоит не только в трудности диагностики, но и в отсутствии доказанных эффективных методов лечения в отношении не только наследственных вариантов, но и таких болезней, как IgA-нефропатия, нефрит Шенлейна–Геноха и др.

Согласно наблюдениям авторов при наличии гематурии гломерулярного характера у детей и подростков в качестве

преобладающего варианта в 36% случаев выявляется синдром Альпорта, в 36% — IgA-нефропатия и в 28% — болезнь тонких базальных мембран.

Лечение

При выявлении IgA-нефропатии оценивается выраженность протеинурии, состояние почечных функций и выраженность морфологических изменений. При значительной протеинурии многими авторами рекомендуется курс глюкокортикоидов — 1–2 мг/кг преднизолона длительностью 2–4 мес. Иногда присоединяется пульс-терапия метилпреднизолоном. Отдельные исследования показали умеренную эффективность рыбьего жира (полиненасыщенных жирных кислот), а также антикоагулянтов и антиагрегантов. Длительное применение иАПФ способствует снижению протеинурии и замедлению снижения почечных функций.

Синдром Альпорта чаще всего носит Х-сцепленный характер наследования и тяжелее протекает у мужчин. Патогномонично развитие нейросенсорной тугоухости во второй-третьей декаде жизни. Эффективной терапии не существует. Для замедления прогрессирования используются иАПФ. С наступлением хронической почечной недостаточности проводятся комплекс мероприятий по лечению артериальной гипертензии, анемии, электролитных и костно-минеральных нарушений, диализ и трансплантация почки.

Болезнь тонких базальных мембран, чаще наследуемая по аутосомно-доминантному пути, отличается благоприятным течением и не требует терапии.

При остром постинфекционном гломерулонефрите чаще всего этиологическим фактором является β-гемолитический стрептококк группы А. В большинстве случаев болезнь имеет благоприятное циклическое течение и заканчивается выздоровлением без необходимости в стероидной или иммуносупрессивной терапии. Диагностика основывается на клинических признаках нефритического синдрома, повышении титра АСЛ-О, снижении уровня С3-фракции комплемента, высеве стрептококка из зева или с кожи при наличии стрептодермии либо рожи. Проводится двухнедельный курс антибиотиков пенициллинового ряда. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию артериальной гипертензии, преимущественно диуретиками, иАПФ и антагонистами кальция, лечение отеков. Прогноз в 90% случаев благоприятный. Редкие варианты с экстракапиллярными изменениями и почечной недостаточностью могут потребовать диализа, пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

Нефрит Шенлейна–Геноха в активной стадии требует лечения преднизолоном в дозе 1,0–1,5 мг/кг вариабельной длительностью. При изолированной хронической гематурии лечения чаще всего не требуется. Если при биопсии выявляются экстракапиллярные изменения (полулуния), решается вопрос о назначении пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим внутривенным введением циклофосфамида в дозе 15–20 мг/кг ежемесячно на протяжении полугода.

Идиопатическая гиперкальциурия не требует диеты со сниженным содержанием кальция. Увеличивается прием жидкости. При упорном течении и риске образования конкрементов решается вопрос о применении гидрохлоротиазида и цитратов.

При мочекаменной болезни литотрипсия используется при размерах конкремента более 5 мм и отсутствии спонтанного отхождения. Необходимо добиться полного отхождения камней. В любом случае требуется исследование состава камня методами рентгеновской дифракции или спектрофотометрии. Дальнейшая диагностика, метафилактика и диетотерапия зависят от состава конкремента. При наиболее часто встречающихся оксалатно-кальциевых камнях и камнях из мочевой кислоты назначают цитраты на фоне обильного приема жидкости.

4.3. Нефритический синдром

Е.М. Шилов, Н.А. Мухин

Синонимы

Остронефритический синдром, мочевой синдром с артериальной гипертонией и отеками, циклическая форма гломерулонефрита.

Определение

Синдром нефритический — триада клинических проявлений: отеки, изменения в моче (преобладает гематурия) и артериальная гипертензия, чаще развивающаяся остро.

Классификация

По течению:
- впервые развившийся;
- рецидивирующий.

В зависимости от осложнений:
- неосложненный;
- осложненный [гипертонический криз, острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), острая почечная недостаточность (ОПН), острая левожелудочковая недостаточность].

Клиническая картина

При нефритическом синдроме отмечают макрогематурию (моча приобретает вид мясных помоев), снижение диуреза, вплоть до анурии, резкую головную боль, отеки разной степени выраженности (развиваются быстро, в течение часов, дней), повышение АД. Температура тела обычно нормальная, боль в пояснице не характерна. В моче выявляют протеинурию менее чем 3–5 г/сут (ниже нефротического уровня). Гематурия характеризуется наличием измененных (дисморфных) эритроцитов, лучше различимых в фазово-контрастном микроскопе, формирующих эритроцитарные (кровяные) цилиндры в свежеприготовленном осадке мочи. Возможно появление асептической лейкоцитурии, лимфоцитурии (более 20% всех лейкоцитов в осадке мочи). При вторичных гломерулонефритах кроме симптомов нефритического синдрома присутствуют также признаки системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), системных васкулитов (лихорадка, похудание, боли в мышцах и суставах, кардит, артрит, дерматит, геморрагические высыпания, гепатолиенальный синдром, боли в животе). При позднем обращении больного к врачу (через 1–3 нед от появления гематурии) отеки и/или артериальная гипертензия могут отсутствовать, и нефритический синдром протекает только с мочевым синдромом (МС) (моносимптомно), или с МС и отеками, или с повышением АД.

Механизм развития

Нефритический синдром всегда свидетельствует об активности гломерулонефрита (острого, дебюта или обострения ХГН).

Мочевой синдром (протеинурия, преобладающая гематурия, асептическая лейкоцитурия) обусловлен повышенной проницаемостью клубочковой базальной мембраны вследствие активного иммунного воспаления. Генез эритроцитурии до конца не ясен. При электронной микроскопии установлено, что эритроциты, размер которых больше пор базальной мембраны, проникают через эти поры благодаря способности деформироваться, вытягиваться, принимать змеевидную форму. Наличие дисморфных эритроцитов в осадке мочи помогает в дифференциальной диагностике так называемых нефрологических и урологических гематурий. Лейкоцитурия также имеет сывороточное происхождение. При гломерулонефритах, в частности при ВН, лейкоцитурия, чаще умеренная (не более 30–40 в поле зрения), представленная в основном лимфоцитами, не сопровождаемая бактериурией, свидетельствует об активности нефрита.

Артериальная гипертензия обусловлена активацией РААС вследствие иммунного воспаления в клубочках.

Отеки при нефритическом синдроме имеют сложный генез, в большей степени они обусловлены задержкой (ретенцией) натрия почками, чем гипоальбуминемией.

Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностический алгоритм

При появлении мочи цвета мясных помоев, головной боли, снижении диуреза необходимо:

- уточнить анамнез;
- оценить отеки (могут быть различными по выраженности и иногда внешне не отличимы от отеков при нефротическом синдроме);
- измерить АД;
- исследовать мочу — общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, трехстаканная проба, определение суточной протеинурии;
- исследовать кровь: общий анализ крови; биохимическое исследование крови — общий белок и протеинограмма, креатинин сыворотки крови, глюкоза плазмы крови, СКФ, иммунограмма, а при подозрении на СЗСТ или васкулит — дообследование: LE-клетки, антинейтрофильные антитела, криоглобулины и др.;
- провести инструментальное обследование (УЗИ, экскреторная урография, КТ, нефробиопсия).

Анамнез

При первичном гломерулонефрите в анамнезе могут быть указания на перенесенную 1–3 нед назад острую стрептококковую инфекцию, переохлаждение (при обострении ХГН причины обострений выявляются редко), аналогичные клинические проявления в прошлом, иногда — много лет назад (рецидив ХГН), СЗСТ, системные васкулиты.

Физикальное обследование

Отеки — от минимальных (пастозность лица) до массивных. АД (систолическое и диастолическое) повышено. Температура тела при первичных ХГН нормальная. При вторичных гломерулонефритах выявляют признаки СЗСТ, системных васкулитов (лихорадка, похудание, боли в мышцах и суставах, кардит, артрит, дерматит, геморрагические высыпания, гепатолиенальный синдром, боли в животе). При позднем обращении больного к врачу повышение АД и отеки могут отсутствовать.

Лабораторные исследования

Исследование мочи

- Общий анализ мочи (эритроциты преобладают, лейкоциты, протеинурия).
- Анализ мочи по Нечипоренко (количество эритроцитов и лейкоцитов выше нормы, соотношение эритроциты/лейкоциты повышено).
- Трехстаканная проба (гематурия — во всех порциях, суточная протеинурия — менее 3 г/сут, при протеинурии выше 3 г/сут развивается нефротический синдром).

Исследование крови

- Общий анализ крови (без особенностей; возможна анемия при активном ХГН с ХПН; при СЗСТ и васкулитах — анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения, повышение СОЭ).
- Биохимическое исследование сыворотки крови.
  - Общий белок (несколько снижен, но в меньшей степени, чем при нефротическом синдроме).
  - Альбумины (снижены до нижней границы нормы, большая степень снижения свидетельствует о нефротическом синдроме).
  - Протеинограмма (гипер-альфа-1,2-глобулинемия, при СЗСТ — гипергаммаглобулинемия).
  - С-реактивный белок и сиаловые кислоты (обычно повышены).
  - Креатинин сыворотки крови (в норме или повышен).
  - СКФ (снижается, темпы снижения кореллируют с активностью гломерулонефрита).
  - Уровень глюкозы сыворотки крови (для исключения диабетической нефропатии).
- Иммунограмма [количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) часто увеличено, общая гемолитическая активность комплемента, CH50, C3 снижены, изменения иммуноглобулинов неоднозначны, при СЗСТ уровень IgG повышен].
- При подозрении на СЗСТ или васкулит: LE-клетки, антинейтрофильные антитела, криоглобулины и др.

Инструментальные исследования

- УЗИ почек и обзорная урография [для уточнения размеров почек, исключения мочекаменной болезни (МКБ), опухоли, гидронефроза (ГНФ), туберкулеза и других заболеваний, которые могут проявляться гематурией, повышением АД, а иногда отеками].

- Экскреторная урография (проводится только при подозрении на урологическую патологию для уточнения причины гематурии, локализации очагов, выявления асимметрии функции почек и изменений мочевых путей).
- КТ (для уточнения диагноза при подозрении на опухоли почки).
- Нефробиопсия (в большинстве случаев нефритического синдрома необходима для уточнения морфологической формы, степени активности гломерулонефрита, потенциальной обратимости патологического процесса).

Показания к консультации специалистов

При подозрении на урологическую патологию необходима консультация уролога, на сахарный диабет и диабетическую нефропатию — эндокринолога, на СЗСТ — ревматолога, на геморрагический васкулит — гематолога.

Лечение

Госпитализация в нефрологическое или терапевтическое отделение. Поскольку нефритический синдром — проявление активности гломерулонефрита, необходимо проводить патогенетическую терапию основного заболевания (острый гломерулонефрит, ХГН, поражение почек при СЗСТ, вторичный гломерулонефрит при геморрагическом васкулите, криоглобулинемический гломерулонефрит), симптоматическую терапию (гипотензивные лекарственные средства, диуретики), лечение осложнений.

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

При нефритическом синдроме, отражающем высокую активность гломерулонефрита, резкий относительно быстрый подъем АД может осложниться острой левожелудочковой недостаточностью с отеком легких, ОНМК, ОПН. К симптомам нефритического синдрома [темная моча вида мясных помоев (цвета кофе), снижение диуреза, резкая головная боль] присоединяются мелькание мушек перед глазами (ГК), нарастающая одышка (левожелудочковая недостаточность) или очаговая мозговая симптоматика (ОНМК) либо уменьшение отделения мочи вплоть до анурии (ОПН). При физикальном обследовании отмечают отеки, резкое повышение АД и клинические проявления осложнений.

При ОНМК возникает очаговая симптоматика:

- затруднение речи;
- нарушение глотания;
- асимметрия уголков губ;

- сглаживание носогубной складки;
- птоз века;
- слабость в конечностях;
- нарушения чувствительности и др.

При подозрении на ОНМК необходимы срочная консультация невропатолога и дообследование (инструментальная диагностика):

- ЭхоКГ;
- реоэнцефалография;
- КТ;
- спинномозговая пункция.

При установленной ОНМК необходимы перевод в неврологическое отделение, совместное ведение и лечение невропатологом и нефрологом, терапия (гипотензивные препараты, диуретики, сосудистая терапия, гемостатики).

Для отека легких характерны следующие проявления:

- состояние ортопноэ;
- клокочущее дыхание;
- пена изо рта;
- цианоз;
- притупление перкуторного звука в нижних отделах легких;
- влажные хрипы;
- симметричное понижение прозрачности в нижних отделах легких (при обзорной рентгенографии органов грудной клетки).

Лечение отека легких:

- придание полусидячего положения;
- пеногасители (кислород через спирт);
- купирование гипертонического криза;
- наркотические анальгетики;
- диуретики (внутривенно фуросемид по 40–240 мг).

Для ОПН характерны:

- снижение диуреза (менее 500 мл/сут);
- нарастание отеков;
- повышение АД;
- относительно быстрое (скачкообразное) повышение уровня креатинина сыворотки крови — у больных с исходно нормальной функцией почек при остром гломерулонефрите или обострении ХГН креатинин выше 170 мкмоль/л, а при сниженной функции почек (ОПН на фоне ХПН) данный показатель повышается в 1,5–2,0 раза по отношению к его прежнему уровню;
- метаболической ацидоз;
- нарушения кислотно-щелочного равновесия;
- дисбаланс электролитов крови;

- гиперкоагуляция;
- нарушения иммунитета;
- снижение скорости клубочковой фильтрации.

Лечение ОПН следующее.

- Контроль за балансом жидкости (восполнение ОЦК при его уменьшении).
- Коррекция электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия.
- Медикаментозное лечение:
  - 500–1000 мл изотонического раствора натрия хлорида или аналогичный объем растворов натрия хлорида (200–400 мл 0,9%), натрия бикарбоната (200 мл 5%) и глюкозы (400 мл 20%) с 20 ЕД инсулина со скоростью 15 мл/кг в час;
  - фуросемид при олигурии вводят в дозе 120–240 мг внутривенно медленно и далее, при наличии диуретического эффекта, – 2–3 мг/кг внутривенно (250 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида) со скоростью 10–20 мг/ч;
  - возможно также введение маннитола – 100 мл 20% раствора внутривенно со скоростью 10–20 мл/ч или по 120 мг в течение 1 ч через каждые 6 ч (суммарная доза – 0,5–1,0 г/кг).
- Проводится симптоматическая терапия и лечение осложнений.
- ГД – при тяжелой ОПН без признаков улучшения функции почек.
- Ранний диализ у пациентов с рефрактерной гипергидратацией, гиперкалиемией и ацидозом.

4.4. Артериальная гипертензия

В.В. Фомин, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина

Определение

Формирование представлений об артериальной гипертензии не только как о важном клиническом признаке ХБП, но как об одном из центральных механизмов прогрессирования почечного поражения определяли несколько обстоятельств:

- результаты крупных популяционных исследований четко подтвердили независимое от возраста, пола и расы влияние повышенного АД, в первую очередь систолического, на риск терминальной почечной недостаточности;
- точно установлено нарастание частоты и выраженности артериальной гипертензии по мере ухудшения функции почек;

- высокую, часто злокачественную артериальную гипертензию наблюдают при быстропрогрессирующих вариантах нефропатий;
- продемонстрировано, что при сохраняющейся артериальной гипертензии закономерно нарастает протеинурия, а необратимое ухудшение функции почек возникает значительно быстрее.

Следует специально подчеркнуть, что, в отличие от многих других механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек, воздействие на артериальную гипертензию, прежде всего фармакологическое, убедительно обосновано с клинической и прогностической точки зрения: рациональное применение антигипертензивных препаратов позволяет значительно уменьшить темп развития ХПН.

Механизм развития

Идентифицированы несколько составляющих патогенеза нефрогенной артериальной гипертензии, общих для большинства ее вариантов. Многие механизмы развития реализуются за счет прямого или косвенного влияния на транспорт натрия в нефроне. Наиболее демонстративен остронефритический синдром, при котором существенное уменьшение экскреции натрия дополняется выраженной задержкой воды, обусловливающей последующую гиперволемию. Объем-натрийзависимая составляющая нефрогенной артериальной гипертензии, особенно выраженная именно при остронефритическом синдроме, определяет трудность снижения АД без применения мощных диуретиков, а также создает потребность в экстракорпоральных методах лечения, в том числе ультрафильтрации, при угрозе левожелудочковой недостаточности с последующим развитием отека легкого, особенно при быстро нарастающем снижении СКФ.

Гуморальные системы, обусловливающие персистирующий спазм приносящей и выносящей артериол почечного клубочка, одновременно нарушают процессы транспорта натрия, приводя в итоге к существенному снижению его экскреции. Среди них особое место занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), компоненты которой, в первую очередь ангиотензин II и альдостерон, а также ренин (действие которого особенно заметно при реноваскулярной гипертензии), играют центральную роль в формировании стойкой внутриклубочковой гипертензии, усугубляющейся распространением повышенного системного АД на внутрипочечные сосуды, прежде всего относящиеся к микроциркуляторному руслу.

Особенность нефрогенной артериальной гипертензии — возможность почечной активации гуморальных систем с вазо-

констрикторным действием (РААС) и семейства эндотелинов, значительно превосходящей таковую в системном кровотоке.

Степень подъема системного АД при хронических заболеваниях почек далеко не всегда отражает выраженность расстройств внутрипочечной гемодинамики. Неблагоприятные последствия внутриклубочковой гипертензии во многом определяются соотношением тонуса приносящей и выносящей артериол клубочка. Достигаемое с помощью некоторых антигипертензивных препаратов (особенно короткодействующих дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов) преимущественное расширение афферентной гломерулярной артериолы при неизменной величине просвета (или дальнейшем спазме) эфферентной приводит к дальнейшему повышению давления в капиллярах клубочка, что, в свою очередь, сопровождается усугублением расстройства функции эндотелиоцитов и увеличением экскреции белка с мочой (см. «Роль протеинурии в прогрессировании хронической болезни почек»).

Перегрузка эндотелиоцитов растяжением и увеличение так называемого напряжения сдвига (shear stress) — одно из первых звеньев формирования локально-почечной дисфункции эндотелия, по мере прогрессирования которой развиваются нарушения внутрипочечной гемодинамики. Продукция активированными эндотелиоцитами медиаторов вазоконстрикции и тканевой гипоксии (эндотелин 1) дополняется секрецией профиброгенных факторов роста (ТФР-β; основной фактор роста фибробластов — bFGF) и компонентов эндотелийзависимой системы гемостаза (PAI-I), непосредственно реализующих процесс дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, проявляющийся клинически эволюцией хронической нефропатии в ХПН.

Избыточная активация медиаторов вазоконстрикции при нефрогенной артериальной гипертензии всегда сочетается с угнетением гуморальных систем, регулирующих процесс вазодилатации, в первую очередь эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO).

Нарастание артериальной гипертензии при хронических заболеваниях почек всегда сопряжено с активацией молекулярных факторов ремоделирования, индуцируемых гипоксией.

Установлено, что под действием ангиотензина II и эндотелина 1 существенно снижается сродство NO к эндотелиоцитам. Кроме того, при нефрогенной артериальной гипертензии, как правило, удается констатировать угнетение NO-синтазы. Активность других почечных вазодилататорных систем, например калликреин-кининовой и простагландиновой, также подав-

ляется по мере прогрессирования нефросклероза и почечной недостаточности. Патогенетические особенности нефрогенной артериальной гипертензии предполагают ее клиническое значение как маркёра активности и тяжести почечного поражения.

Очевидно, что как системная, так и внутриклубочковая гипертензия при хронических заболеваниях почек формируется *de novo* и эволюция их в дальнейшем совпадает со стадиями течения болезни. При стойком снижении СКФ артериальную гипертензию наблюдают даже при тех хронических нефропатиях, при которых на этапе сохранной функции почек более типичными считают нормальное АД или даже склонность к артериальной гипотензии (например, амилоидоз почек). Повреждающее действие системной и внутриклубочковой гипертензии на ткань почки реализуется в полном объеме и мало зависит от большинства факторов, играющих роль в формировании эссенциальной артериальной гипертензии.

Тем не менее опосредуемая расстройствами внутрипочечной гемодинамики составляющая патогенеза глобального нефросклероза приобретает особое значение при наличии:

- абсолютной олигонефронии, подразумевающей исходное несоответствие числа функционирующих нефронов площади поверхности тела, отмечаемое у родившихся с дефицитом массы тела, гипоплазией почек, а также у афроамериканцев;
- относительной олигонефронии, включающей ситуации, при которых функциональная недостаточность нефронов по отношению к поверхности тела, выражающаяся в наклонности к снижению почечного функционального резерва, развивается в течение жизни (ожирение);
- состояний, провоцирующих или усугубляющих эндотелиальную дисфункцию (инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа, курение).

Значение артериальной гипертензии как фактора прогрессирования хронических нефропатий убедительно установлено на экспериментальных моделях стеноза одной или обеих магистральных почечных артерий, когда повреждение почечной ткани осуществляется за счет гипоперфузии/ишемии. Несмотря на существенные различия в патогенезе (при одностороннем стенозе почечной артерии в поражении контралатеральной почки существенное значение имеет гиперфильтрация с исходно компенсаторным характером, позволяющая поддерживать суммарную СКФ сравнительно сохранной), принципиальным звеном его остается индукция продукции ренина структурами юкстагломерулярного аппарата почки. Продемонстрировано, что рост концентрации ренина в вене почки, артерия которой

была сужена, может опережать рост системного АД, но всегда свидетельствует в пользу гемодинамической значимости стеноза более достоверно, чем его величина и диаметр оставшегося просвета сосуда. Выполненные при реноваскулярной артериальной гипертензии клинико-морфологические сопоставления показали, что восстановление перфузии почки, достигаемое за счет вмешательства (реконструкции или баллонной дилатации с последующим стентированием) на соответствующей почечной артерии, оказывается максимально успешным – сопровождается восстановлением фильтрационной функции почек и регрессом артериальной гипертензии, только при максимальной интенсивности продукции ренина, маловыраженном гломерулосклерозе и тубулоинтерстициальном фиброзе, что наблюдают только при относительно непродолжительном существовании стеноза. Следует еще раз подчеркнуть, что стеноз почечных артерий может быть гемодинамически значимым даже при сравнительно небольшой его величине, и в связи с этим особую актуальность приобретает поиск ранних, возможно доклинических маркёров критической гипоперфузии ткани почки, на роль которых в настоящее время наряду с повышением концентрации ренина претендует также компенсаторно возрастающая там же концентрация предсердного натрийуретического пептида.

При реноваскулярной гипертензии локально-почечная гиперактивация РААС носит в определенной степени компенсаторный характер, поскольку индуцируемый ее компонентами спазм афферентной и эфферентной артериол клубочка первоначально позволяет стабилизировать СКФ и поддерживать кровоснабжение почечных канальцев. Именно поэтому назначение блокаторов РААС при стенозирующем поражении почечных артерий может сопровождаться усугублением почечной недостаточности, но особенно – дальнейшей ишемизацией структур почечного тубулоинтерстиция, проявляющейся угрожающей жизни гиперкалиемией.

Ассоциированные с нефрогенной артериальной гипертензией глобальные расстройства внутрипочечной гемодинамики, в том числе повышение давления в капиллярах клубочка со спазмом, часто диспропорциональным, афферентной и эфферентной клубочковых артериол, обусловливают гипоперфузию почечного тубулоинтерстиция при большинстве хронических нефропатий, в том числе и не связанных со стенозирующим поражением почечных артерий. В связи с этим тубулоинтерстициальный фиброз есть одно из наиболее заметных последствий нефрогенной артериальной гипертензии, с прогностической точки зрения приводящих к увеличению темпа необратимого ухудшения функции почек.

Отмечаемая при нефрогенной артериальной гипертензии склонность гладкомышечных клеток афферентной и эфферентной артериол почечного клубочка к продолжительному и трудноустранимому спазму опосредуется не только за счет стимуляции связанных с ними эндотелиоцитов соответствующими медиаторами (например, ангиотензином II), но и благодаря увеличению активности мембранных кальциевых каналов с последующим увеличением захвата ионов кальция из межклеточного вещества. Накопление в цитоплазме гладкомышечных клеток артериол почечного клубочка кальциевых ионов, стимулирующих их сокращение, может сочетаться с постепенной утратой этими клетками чувствительности к расслабляющим влияниям, в частности ионам калия. Названные нарушения ионных токов достигают максимума при смене фенотипа гладкомышечных клеток почечного клубочка — приобретении ими способности к пролиферации, регистрируемой, в частности, по увеличению экспрессии некоторых специфических маркёров, например α-гладкомышечного актина.

Пролиферация гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол всегда усугубляет нарушения внутрипочечной гемодинамики и четко отражает прогрессирующий характер нефросклероза.

Стойкая артериальная гипертензия достоверно увеличивает вероятность терминальной почечной недостаточности: по прогностическому значению она сопоставима с персистирующей «большой» (>3 г/сут) протеинурией и гиперкреатининемией, выявляемой в момент дебюта нефропатии. В наибольшей степени риск необратимого ухудшения функции почек, по-видимому, отражает повышенное систолическое АД: данная закономерность подтверждена и в общей популяции, в том числе у не страдающих хроническими почечными заболеваниями. Опыт наблюдения за демонстративными группами пациентов, страдающих ХБП, свидетельствует о том, что выраженность артериальной гипертензии коррелирует с другими маркёрами активности и тяжести почечного поражения (протеинурия, гиперкреатининемия, выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, оцененная при первой биопсии почки, размеры почки на стороне стеноза почечной артерии при реноваскулярной гипертензии). Нарастание артериальной гипертензии — один из наиболее чувствительных маркёров активности почечного поражения.

Лечение

Участие нескольких взаимосвязанных гуморальных систем, обусловливающих стойкую вазоконстрикцию (РААС, семейство

эндотелинов), в патогенезе нефрогенной артериальной гипертензии дополняется вкладом гиперактивации симпатической нервной системы, особенно заметным на этапе ХПН. В связи с этим становится особенно очевидной необходимость максимально широкого использования комбинированной антигипертензивной терапии при хронических заболеваниях почек. Основу ее должны составлять препараты, максимально оправданные с патогенетической точки зрения, – иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (исключение составляет реноваскулярная гипертензия, при которой их применение может быть опасным), недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов при явном преобладании объем-натрийзависимых механизмов формирования нефрогенной артериальной гипертензии, тиазидные (при сохранной СКФ) и петлевые диуретики. Принципиально новый подход к фармакологической блокаде РААС представляют активно изучаемые в настоящее время в клинических исследованиях прямые ингибиторы ренина. Препараты, действующие преимущественно на системный сосудистый тонус (α-адреноблокаторы) или сердечный выброс (β-адреноблокаторы), могут быть использованы при нефрогенной артериальной гипертензии только в качестве дополнительных, поскольку самостоятельным нефропротективным действием они практически не обладают. Польза от назначения при нефрогенной артериальной гипертензии некоторых классов антигипертензивных препаратов с патогенетически направленным действием (антагонисты эндотелина 1) пока не установлена. Единственная возможность радикально улучшить течение и прогноз реноваскулярной артериальной гипертензии – восстановление перфузии почек, достигаемое только с помощью их своевременной реваскуляризации.

Многокомпонентность патогенеза нефрогенной артериальной гипертензии предопределяет значительно меньшую по сравнению с эссенциальной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью) эффективность антигипертензивной терапии.

Вместе с тем истинная резистентность нефрогенной артериальной гипертензии к лечению, подразумевающая недостаточное снижение АД при применении комбинации антигипертензивных препаратов и немедикаментозных методов лечения (ограничение потребления поваренной соли), требует особого внимания. Такое положение может указывать не только на нарастание активности почечного процесса, но и на озлокачествление артериальной гипертензии. Одним из наиболее достоверных маркёров злокачественной артериальной гипертензии считают двусторонний отек диска зрительного нерва.

Озлокачествление нефрогенной артериальной гипертензии может быть обусловлено:

- нарастанием активности поражения почек, в том числе появлением быстропрогрессирующего развития терминальной почечной недостаточности;
- присоединением стенозирующего поражения магистральных почечных артерий (у пациентов, длительно страдающих хроническими заболеваниями почек, возможно развитие атеросклеротического стеноза почечных артерий);
- тромбозом магистральных почечных артерий и/или внутрипочечных сосудов [особенно типичен для тромботических микроангиопатий (ТМА), например для антифосфолипидного синдрома (АФС)];
- усугублением почечного поражения неадекватно назначенными средствами патогенетической терапии (циклоспорин, такролимус);
- последствием применения рентгеноконтрастных агентов;
- у реципиентов почечного трансплантата – кризом его отторжения.

Общий и почечный прогнозы при озлокачествлении нефрогенной артериальной гипертензии часто оказываются крайне неблагоприятными.

У пациентов, получающих ЗПТ, выраженность артериальной гипертензии обычно зависит от степени адекватности применения соответствующего метода. Значение объем-натрийзависимой составляющей в патогенезе артериальной гипертензии при ХПН подтверждает необходимость поддержания целевых величин «сухой массы». Установлено, что частота одного из наиболее опасных осложнений артериальной гипертензии – мозгового инсульта – у пациентов, получающих лечение постоянным амбулаторным ПД, более чем в 10 раз превосходит таковую у находящихся на программном ГД.

Нефрогенная артериальная гипертензия всегда характеризуется очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, внезапная смерть).

Следовательно, артериальная гипертензия становится одним из ключевых механизмов прогрессирования почечного поражения, характерными чертами которого служат:

- универсальность – повреждающее действие практически на все структуры почечной ткани (табл. 4-3);
- участие в прогрессировании почечного поражения уже на начальных, доклинических этапах хронического заболевания почек;
- сохранение вклада в прогрессирование почечного поражения при сформировавшейся ХПН;

- возможность индукции почечного поражения, при котором артериальная гипертензия выступает как приоритетный провоцирующий фактор (поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии);
- одновременное с увеличением темпа необратимого снижения функции почек ухудшение общего прогноза, связанное в первую очередь с возрастанием риска сердечно-сосудистых осложнений;
- потенциальная устранимость с помощью рационально примененных методов лечения, прежде всего лекарственных;
- установленная возможность значительного снижения риска терминальной почечной недостаточности при достижении целевых величин АД.

Таблица 4-3. Неблагоприятное влияние артериальной гипертензии на течение хронических заболеваний почек

Компонент	Описание
Действие на почечный клубочек	Дисфункция эндотелиоцитов с продукцией ими профиброгенных медиаторов (ТФР-β, bFGF), медиаторов вазоконстрикции (эндотелин 1) и тромбогенеза (PAI–I). Стойкая гиперфильтрация (особенно на начальных этапах). Нарушение баланса тонуса приносящей и выносящей артериол. Глобальный гломерулосклероз
Действие на почечный тубулоинтерстиций	Повреждение канальцевых эпителиоцитов попадающими в возрастающем количестве в первичную мочу белковыми молекулами. Индуцированная увеличивающейся протеинурией смена фенотипа канальцевых эпителиоцитов (приобретение фенотипических черт макрофага и фибробласта). Ишемизация тубулоинтерстициальных структур. Тубулоинтерстициальный фиброз
Внутрипочечная гемодинамика	Стойкий спазм внутрипочечных артериол. Приобретение гладкомышечными клетками артериол способности к гипетрофии и пролиферации. Генерализованные нарушения внутрипочечной гемодинамики с постепенным истощением почечного функционального резерва
Негемодинамические эффекты вазоактивных медиаторов	Индукция экспрессии провоспалительных и профиброгенных медиаторов. Активация локально-почечного тромбогенеза с одновременной депрессией фибринолиза. Экспрессия и секреция молекул адгезии. Накопление экстрацеллюлярного матрикса

4.5. Анемия при хронической болезни почек

В.М. Ермоленко, В.Ю. Шило, Н.Н. Хасабов

Анемия у больных ХБП обычно развивается при снижении клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, но иногда и на более ранних стадиях заболевания, например при диабетической нефропатии (ДН), является гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной, со сниженным числом ретикулоцитов. Анемия особенно выражена к началу ЗПТ и у пациентов на диализе. В России, согласно регистру Российского диализного общества (РДО), только у 34% больных на программном гемодиализе уровень гемоглобина превышал 11 г/дл, а у 4,7% больных к моменту начала ЗПТ содержание гемоглобина было выше целевого.

Патогенез

Основные причины развития анемии при ХБП — недостаток выработки эритропоэтина (ЭПО), уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (супрафизиологический гемолиз) и дефицит железа. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную ЭПО-дефицитную с признаками гемолиза и дефицита железа. Срок жизни нормальных эритроцитов составляет 100–120 сут, но при уремии он сокращается до 80 сут. Применение различных методов диализа не позволяет нормализовать $T_{1/2}$ эритроцитов, но в сыворотке крови здоровых людей продолжительность жизни эритроцитов больных ХБП полностью нормализуется, свидетельствуя, что снижение $T_{1/2}$ обусловлено не дефектом самих эритроцитов, а уремическим окружением. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные с гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), а также скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте. Последние отчасти обусловлены дефектом тромбоцитов и усугубляются на фоне применения гепарина*. В то же время адекватный гемодиализ, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке крови, включая возможные ингибиторы эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов.

Для уремии характерен как абсолютный, так и относительный дефицит эндогенного ЭПО. Дифференцировка мультипотентных стволовых клеток в зрелые эритроциты осуществляется под контролем ЭПО, особенно на ранних стадиях эритропоэза. В физиологических условиях поддерживается обратная зависимость между уровнем гемоглобина (гематокрита) и синтезом эндогенного ЭПО. Например, потеря даже 500 мл крови вполне достаточна для повышения уровня сигнальной РНК и последую-

щей активной экспрессии ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция коркового и мозгового слоя почки. При выраженной постгеморрагической анемии уровень эндогенного ЭПО может повышаться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с первоначальным. У большинства пациентов с ХПН такого повышения не происходит, хотя на ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению ЭПО в ответ на гипоксию. Для ХБП характерна диссоциация между уровнем гемоглобина в крови и ренальной продукцией ЭПО вследствие, как полагают, нарушения сложнейшего взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для нормального гемопоэза. При некоторых формах ХБП, в частности при ДН, канальцевая дисфункция развивается еще при умеренно сниженной СКФ и проявляется утолщением базальной мембраны канальцев и капилляров клубочка, канальцевой гипертрофией, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, что нарушает синтез ЭПО.

Для восприятия и интегративного ответа почки на гипоксию критически важен индуцируемый гипоксией фактор (HIF), который регулирует транскрипцию как кислородчувствительных генов (ген *ЭПО*), так и активность других важных медиаторов, в частности VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), транспортеров глюкозы и синтетазу окиси азота. HIF — гетеродимер, постоянно экспрессируемый почками, состоит из альфа- и бета-субъединиц. При отсутствии гипоксии HIF-1α и HIF-2α быстро деградируют. При падении уровня гемоглобина происходит ингибирование деградации альфа-субъединиц, что создает условия димеризации с HIF-1β. В результате активный комплекс HIF связывается комплементарным сайтом «усиливающего» участка гена *ЭПО*, повышая продукцию последнего. В то же время активные кислородные радикалы, содержание которых всегда повышено при ХБП, ускоряют деградацию HIF-1α и подавляют экспрессию гена *ЭПО*, ослабляя адаптацию канальцевых клеток к гипоксии на молекулярном уровне. К подобной деградации HIF-1α приводит и гипергликемия при ДН. В последнем случае определенный вклад в недостаточную продукцию ЭПО вносит и автономная полинейропатия.

На ранних стадиях ХПН следует учитывать и другие возможные причины развития анемии — анемию хронических воспалительных состояний (цитокиновый генез), лекарственную анемию (цитостатики, ряд других препаратов) и др. Окончательный диагноз почечной анемии устанавливается *после исключения* анемии другого происхождения.

Концентрацию гемоглобина (Hb) лучше всего определять в периферической венозной крови. Для пациентов на преддиализных стадиях ХПН и больных на лечении перитонеальным диализом время взятия пробы несущественно, так как у них объем плазмы – относительно постоянная величина. У пациентов на гемодиализе уровень гемоглобина исследуют только в пробах, взятых до начала процедуры. Нежелательно исследовать гемоглобин после 2-дневного интервала (как правило, после выходных), так как возрастает вероятность недооценки концентрации гемоглобина в постдиализном периоде (сгущение крови после ультрафильтрации). До назначения средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), рекомендуется провести первичное клинико-лабораторное обследование для выявления иных возможных причин, усугубляющих анемию, таких как кровотечение, недостаток железа, воспаление или инфекция. При базовом первичном клинико-лабораторном обследовании необходимо определение следующих показателей:

- концентрации гемоглобина – для определения степени анемии;
- эритроцитарных индексов – средний корпускулярный объем (MCV) и среднее содержание гемоглобина (MCH) для выявления типа анемии;
- количества ретикулоцитов – для оценки активности эритропоэза;
- концентрации ферритина в плазме (сыворотке) крови – для определения запасов железа;
- количества железа, доступного для эритропоэза, – по насыщению трансферрина (%TSAT) в плазме или сыворотке, процент гипохромных эритроцитов;
- концентрации С-реактивного белка в плазме или сыворотке крови – для верификации воспаления.

В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование:

- выявление кровопотерь через ЖКТ (тест на скрытую кровь);
- исследование концентрации в плазме крови витамина B_{12} и фолиевой кислоты;
- определение концентрации в плазме или сыворотке крови интактного паратиреоидного гормона (иПТГ);
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи);
- определение концентрации алюминия в плазме крови;
- электрофорез гемоглобина и исследование костного мозга (в отдельных случаях).

Лечение

В лечении ЭПО-дефицитной анемии у больных ХПН широко применяются препараты рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО), которые в России начали использовать с начала 90-х гг. прошлого века. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) этого периода продемонстрировали, что использование эпоэтинов позволяет устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях у пациентов как на преддиализной стадии, так и на ГД, снизить заболеваемость и смертность больных на ЗПТ за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Профилактика и коррекция анемии при помощи рЭПО способствовала обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка или предотвращала ее. Коррекция анемии снижает увеличенный вследствие анемии сердечный выброс, улучшает качество жизни. Результаты метаанализа РКИ, проведенных с целью изучения эффективности применения рЭПО у преддиализных и диализных пациентов, подтвердили данные отдельных исследований.

Согласно большинству рекомендаций целью лечения является повышение уровня гемоглобина до 10–12 г/дл, и это в равной степени относится к больным как на преддиализной стадии ХБП, так и к больным на диализе и после трансплантации почки. Недавно опубликованные международные рекомендации группы экспертов KDIGO[1] (2012) предписывают начинать лечение рЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 11,5 г/дл. Особо подчеркивается, что при применении средств, стимулирующих эритропоэз, у пациентов с почечной анемией не следует умышленно превышать уровень гемоглобина более 13 г/дл. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не позднее чем через 4 мес от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня гемоглобина установлены для пациентов пожилого возраста, больных сахарным диабетом и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, больных с осложненным сосудистым доступом (сосудистыми протезами). Такие же ограничения справедливы в отношении больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вместе с тем при сочетании ХБП с заболеваниями, связанными с резко выраженной системной/локальной гипоксией (например, при хронической болезни легких), с определенной осторожностью целесообразно достижение более высоких значений гемоглобина.

[1] KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Результаты исследований, проведенных в 1980–1990-х гг., позволили предположить, что полная коррекция анемии может оказать дополнительный благоприятный эффект, однако недавно опубликованные данные не подтвердили преимуществ нормализации гемоглобина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных.

Первой среди таких исследований была публикация A. Besarab и соавт. (1998), в которой обобщены результаты наблюдения за 1233 диализными больными, у 618 из которых целевой гематокрит равнялся 42% и у 615 – 30%. За время лечения умерли 150 больных первой группы и 113 второй группы, острый инфаркт случился соответственно у 19 и 14 пациентов; у больных первой группы значительно улучшилось качество жизни. Исследование было прекращено ранее запланированного срока. В канадском исследовании (Foley et al., 2000) у пациентов на диализе нормализация гемоглобина не приводила к регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), однако предотвращала дилатацию ЛЖ. Недавнее исследование, в котором участвовали около 600 пациентов без сердечной патологии перед началом диализа, нормализация гемоглобина влияла на параметры внутрисердечной гемодинамики и развитие сердечной недостаточности. Частота смертей и побочных эффектов у больных, достигших и не достигших целевых значений гемоглобина, достоверно не различалась. У первых оказалось выше качество жизни (по шкале SF-36). В исследовании Ayus и соавт. (2005) у больных с 4 стадией ХБП на фоне частичной коррекции анемии рЭПО наблюдали улучшение индексов ЛЖ у больных с исходно низкими показателями гемоглобина (<10 г/дл). Данные о некоторых резонансных исследованиях, в которых пытались достичь нормальных и субнормальных значений гемоглобина у больных ХБП, представлены в табл. 4-4.

Анализ этих исследований свидетельствует, что усилия по достижению близких к нормальным значениям гемоглобина и гематокрита у больных как с преддиализной ХПН, так и у пациентов на диализе не только не предотвращают у них развитие сердечно-сосудистых осложнений, но и способны усугубить риск развития этих осложнений, повышая летальность. Об этом же говорят данные Кокрейновского обзора, в котором проанализированы результаты 22 РКИ с участием 3707 пациентов. Анализ этих исследований убедительно продемонстрировал, что уровень Hb >13,3 г/дл не приводил к достоверному снижению смертности по сравнению с Hb 12 г/дл как у пациентов с преддиализной ХПН, так и у больных на ЗПТ. Высокие значения гемоглобина не предупреждали прогрессирования ХПН, число побочных эффектов достоверно не различалось,

Таблица 4-4. Некоторые исследования по коррекции анемии

Показатели	NHT Besarab A. et al.		CREATE Drüeke T. et al.		CHOIR Singh A. et al.	
	Больные на ГД		Больные ХБП 3–4 стадии		Больные ХБП 3–4 стадии	
	(*n* = 618)	(*n* = 615)	(*n* = 301)	(*n* = 302)	(*n* = 715)	(*n* = 717)
Достигнутые исходы	Гематокрит, %		Гемоглобин, г/дл		Гемоглобин, г/дл	
	42	30	≥13,0	10,5–11,5	13,5	11,3
Смертельные исходы	150	113	–	–	–	–
Инфаркт миокарда	19	14	–	–	–	–
Сердечно-сосудистые осложнения	–	–	58	47	126	97
Прогрессирование до терминальной уремии	–	–	127	111	–	–
Качество жизни	+	–	+	–	±	–
Досрочное прекращение исследования	+		–		+	

однако риск развития гипертензии у больных с Hb >12 г/дл был ниже, чем при Hb >13,3. Отсутствовала достоверная разница в частоте тромбозов сосудистого доступа.

Отдельный интерес вызывает проблема коррекции анемии у больных ДН и уремией, у которых анемия развивается в ранние сроки и у которых раньше начинают ЗПТ, чем при других нозологиях. В более ранних РКИ, посвященных этой проблеме, ACORD[1] и IRIDIEM[2], не установлено регрессии ГМЛЖ на фоне более высоких значений гемоглобина. Основополагающим РКИ по проблеме коррекции анемии у больных ДН и ХБП признано исследование TREAT[3], являющееся, по мнению F. Locatelli (2011), лучшим из когда-либо проведенных в нефрологии. В этом исследовании участвовали 4038 больных сахарным диабетом 2 типа с поражением почек, которые еще не нуждались в ЗПТ. Из них 2012 участникам проводилась постоянная терапия дарбэпоэтином альфа (ДА), с тем чтобы повысить Hb до 13 г/дл, а 2026 пациентам контрольной группы ДА назначали эпизодически в небольших дозах на короткое время при снижении уровня Hb <9 г/дл. Больные обеих групп получали препараты железа.

В исследовании TREAT не удалось показать, что более полная коррекция анемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий, включая ГМЛЖ (суррогатный маркёр) и летальность больных ХБП 3 и 4 стадии. Более того, у больных, у которых удалось достичь субнормальных значений гемоглобина и гематокрита, чаще возникали различные сердечно-сосудистые осложнения. Так, у больных, у которых на фоне сочетанной терапии ДА и препаратами железа гемоглобин повысился с 10,4 до 12,5 г/дл, удвоился риск инсульта и участилось прогрессирование злокачественных новообразований. Риск сердечно-сосудистых осложнений и повышения летальности оказался наиболее высоким у пациентов, у которых из-за неудовлетворительного гемопоэтического ответа на ранних этапах лечения приходилось применять большие дозы ДА. У больных контрольной группы, не получавших ДА, а лечившихся только препаратами железа, уровень гемоглобина через 30 мес лечения повысился с 10,4 до 11,0 г/дл.

Доза и способ введения рЭПО

Лечение анемии обычно проводят в два этапа: в фазе коррекции необходимо достичь целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 мес и на следующем этапе поддерживать

[1] ACORD – Anemia Correction in Diabetes Study.
[2] IRIDIEM – Individualized Risk-profiling in Diabetes Mellitus Study.
[3] TREAT – Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy.

достигнутые значения (поддерживающая фаза). В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рЭПО, которые обычно на 30% (20–50%) выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при подкожном введении обычно составляет 50–100 ЕД/кг массы тела пациента в неделю или в среднем 6000 ЕД в неделю. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. При подкожном введении частота введения эпоэтина альфа или бета может быть снижена до 1–2 раз в неделю.

Доза ЭПО должна титроваться в соответствии с уровнем гемоглобина, мониторирование которого в начальной фазе лечения следует проводить каждые 2 нед, а в поддерживающей — 1 раз в месяц. На начальном этапе терапии скорость повышения концентрации гемоглобина не должна превышать 1–2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону. Скорость увеличения концентрации Hb >2 г/дл в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25–50%. В фазе поддерживающей терапии при стабилизации уровня гемоглобина его концентрацию следует определять каждый месяц, а у пациентов с ХБП, не получающих диализ, возможно и более редкое измерение уровня гемоглобина. Колебания концентрации Hb >1 г/дл указывают на необходимость поэтапной коррекции и/или изменения кратности введения соответственно типу ССЭ.

Подкожный способ введения рЭПО предпочтителен, так как позволяет использовать меньшие дозы препарата рЭПО и снизить стоимость лечения. Средняя недельная доза вводимого подкожно рЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30% меньше дозы при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения рЭПО (эпоэтина альфа и эпоэтина бета) значительно удлиняется. Пациентам с ХБП, не получающим ГД, а также больным на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и после трансплантации почки ЭПО рекомендуют вводить подкожно.

Список зарегистрированных в России ССЭ короткого (эпоэтины альфа и бета), промежуточного (ДА) и длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета) представлен в табл. 4-5.

В ближайшие годы количество биоаналогов (синоним — биосимиляров) эпоэтинов альфа и бета будет увеличиваться в связи с истечением срока патентной защиты оригинальных

Таблица 4-5. Зарегистрированные в России препараты рЭПО и другие ССЭ

МНН	Торговое название	Фирма и страна изготовитель
Эпоэтин альфа	Эпрекс*	Силаг АГ, Швейцария
Эпоэтин альфа	Эпокрин*	ГНИИ ОЧБ, Россия
Эпоэтин альфа	Аэприн*	МР Фарма С. А., Аргентина
Эпоэтин альфа	Эпокомб*	Био Сидус С.А., Аргентина
Эпоэтин альфа	Эральфон*	ФармФирма «Сотекс»
Эпоэтин альфа	Бинокрит*	Сандоз ГмбХ, Австрия
Эпоэтин бета	Рекормон*	Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд., Швейцария
Эпоэтин бета	Веро-Эпоэтин*	Лэнс-Фарм ООО, Россия
Эпоэтин бета	Эпостим*	ООО «ФАРМАПАРК», Россия
Эпоэтин бета	Эритропоэтин*	Медико-технологический холдинг «МТХ» ЗАО, Россия
Эпоэтин бета	Эритростим*	ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия
Дарбэпоэтин альфа	Аранесп*	Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед, Пуэрто-Рико
Метоксиполиэтилен-гликоль-эпоэтин бета	Мирцера*	Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд, Швейцария

препаратов. Наряду с отдельными преимуществами появления биоаналогов (низкая цена, доступность) особого внимания заслуживают вопросы безопасности их применения, поскольку биотехнологичные препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными. Неизбежные различия в технологии их производства, малейшие нарушения в логистике (транспортировка, хранение) могут изменить иммуногенность препаратов рЭПО, что чревато развитием серьезных побочных эффектов и осложнений, в том числе парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (PRCA). Например, в Таиланде у 26 511 пациентов, получавших препараты рЭПО (данные регистра за 2008 г.), в 78% случаев применялись биоаналоги производства Аргентины, Китая, Южной Кореи и Индии. Внезапная утрата эффективности рЭПО в течение года развилась у 30 пациентов, и все они получали подкожно биоаналоги. Из этих 30 пациентов у 23 выявлены перекрестные аутоантитела к эндогенному ЭПО и синдром PRCA, подтвержденный данными биопсии костного мозга. Неслучайно в странах Евросоюза с 2006 г. все биоаналоги ЭПО должны проходить полный цикл клинических испытаний перед своей регистрацией, включая фармакокинетические исследования на добровольцах, и

как минимум два РКИ отдельно с внутривенным и подкожным путями введения продолжительностью 6 мес и последующим анализом данных по иммуногенности в течение 12 мес.

С целью разработки более удобных схем введения препаратов, позволяющих вводить их реже существующих препаратов и комплаентности больных продолжается работа по созданию новых ССЭ. Одним из препаратов ССЭ II поколения является дарбэпоэтин альфа (аранесп*). Молекула дарбэпоэтина альфа содержит две дополнительные N-связанные углеводные цепочки, придающие большую метаболическую стабильность *in vivo*, что позволяет вводить его 1 раз в 2 нед больным как на ЗПТ, так и в преддиализном периоде.

Еще более перспективно применение ССЭ III поколения препарата мирцера* (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета) — активатора рецепторов ЭПО длительного действия. Мирцера* имеет большую полимерную цепочку в структуре своей молекулы, что обусловливает различия в фармакокинетике и взаимодействии с рецепторами ЭПО. К преимуществам мирцеры* относится не только удлиненный период полувыведения (табл. 4-6), многократно превышающий эту характеристику у всех существующих на сегодняшний день ССЭ, позволяя вводить препарат не чаще 1 раза в месяц, но и стабильность гемопоэтического эффекта, что, в свою очередь, дает возможность значительно реже корректировать его дозу. Именно стабильность гемопоэтического ответа дает препарату преимущество в снижении вариабельности уровня гемоглобина за пределы целевых значений, а также приводит к плавному повышению уровня гемоглобина и стабильному его контролю на фоне поддерживающей терапии.

Таблица 4-6. Фармакокинетика различных эритропоэзстимулирующих препаратов

Препарат	Популяция	Средний (±SD) период полувыведения, ч	
		Внутривенно	Подкожно
Эпоэтин альфа	Здоровые люди	6,8±0,6	19,4±2,5
Эпоэтин бета	Здоровые люди	8,8±0,5	24,2±2,6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты	25,3±2,2	48,8±5,2
Метоксиполиэтилен-гликоль-эпоэтин бета	Пациенты с ХБП*	—	69,6 (29,8)**
	Здоровые люди	133,0±9,8	137,0±21,9
	Диализные пациенты	134,0±19,0	139,0±20,0

* Пациенты с ХБП не на диализе.
** Среднее (SD).

МИРЦЕРА
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

МИРЦЕРА – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) – препарат нового поколения длительного действия для лечения анемии на всех стадиях ХБП.

- Первый и единственный активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия.
- Обладает уникальным механизмом взаимодействия с рецептором.
- Характеризуется самым длительным периодом полувыведения из всех ССЭ.
- Эффективная коррекция анемии на всех стадиях ХБП – преддиализ, диализ и после трансплантации почки. Всего 1 инъекция в месяц для поддержания стабильного уровня Hb.
- Эквивалентные дозы при подкожном и внутривенном назначении.
- Удобный режим дозирования для пациентов и медицинского персонала – всего 12 инъекций в год.

Начальная доза Мирцеры составляет 0,6 мкг/кг подкожно или внутривенно 1 раз в 2 недели. При достижении целевого уровня Hb доза Мирцеры удваивается и в фазе поддерживающей терапии вводится всего 1 раз в месяц. Результаты шести открытых рандомизированных исследований III фазы, проведенных среди почти 3000 пациентов, подтвердили безопасность и эффективность Мирцеры как среди диализных, так и среди преддиализных пациентов. При анализе подгрупп было установлено, что внутривенное или подкожное введение препарата Мирцера обеспечивает стабильный контроль Hb независимо от возраста, пола и наличия сахарного диабета.

Печатается на правах рекламы.

Осложнения лечения и резистентность к ССЭ

Важнейшим осложнением является усугубление АГ или ее развитие *de novo*. АГ развивается у 20–30% больных ХПН, получающих рЭПО и другие ССЭ. В ее развитии основное значение имеют устранение гипоксической вазодилатации, увеличение вязкости крови, повышение в крови концентрации эндотелина, ингибиция синтеза NO, повышение чувствительности сосудов к норадреналину и ангиотензину II при практически не изменяющейся активности РААС. Обычно гипертензия не требует отмены ССЭ (антигипертензивный эффект оказывает снижение

дозы) и хорошо контролируется назначением антигипертензивных средств. Сообщения о большой частоте тромбозов сосудистого доступа на фоне терапии рЭПО не получили подтверждения в РКИ.

Под резистентностью к ССЭ подразумевают необходимость использования более 20 тыс. МЕ/нед (300 МЕ/кг в неделю подкожно или 450 МЕ/кг в неделю внутривенно) эпоэтина альфа либо бета, или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед) ДА, или мирцеры*. Это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ССЭ. Истинная частота развития резистентности к терапии ССЭ не известна. Значительно чаще в клинической практике наблюдается снижение ответа на терапию ЭПО. В последние годы идентифицированы факторы, противодействующие оптимальному лечению анемии ССЭ, среди которых важнейшее значение имеют недостаточная доза диализа, абсолютный и функциональный дефицит железа, инфекции и воспаление. Каждый из перечисленных факторов может привести к снижению гемоглобина и необходимости увеличения дозы ЭПО. Адекватный диализ — важнейшее условие успешной коррекции анемии, так как обеспечивает необходимый объем удаления уремических токсинов и предполагаемых ингибиторов эритропоэза. Известно, что уремические токсины усиливают степень анемии, так как снижают продолжительность жизни эритроцитов, уменьшают сродство рецепторов к эритропоэтину и способность трансферрина связывать железо. Ингибиторы со средней и крупной молекулярной массой удаляются только через высокопроницаемые мембраны и конвекционными методами лечения. Использование высокопроницаемых мембран позволяет снизить дозу ЭПО и таким образом улучшить результаты лечения. Применение ультрачистого диализата сопровождается снижением концентрации С-реактивного белка (СРБ), что в некоторых случаях также позволяет уменьшать дозу ЭПО. Контроль СРБ должен проводиться регулярно, каждые 3 мес. При повышении СРБ >5 мг/л у пациентов на гемодиализе должны быть проверены биосовместимость диализных мембран и качество воды для гемодиализа.

Недостаточность питания или синдром белково-энергетической недостаточности редко встречаются без сопутствующего воспаления или инфекции. Элементы комплексного синдрома malnutrition–inflammation (MISC) могут ухудшать ответ на терапию ЭПО. Если недостаточность питания встречается без воспалительного синдрома, то она поддается лечению увеличением дозы диализа вместе с обеспечением белкового и высококалорийного питания. Комбинированное лечение белковым высококалорийным питанием со специфическими

препаратами (например, гормоном роста) может способствовать улучшению результатов терапии, особенно у пациентов мужского пола старше 50 лет, нуждающихся в нутритивной поддержке. Такая поддержка (в виде дополнительного питания и/или пищевых добавок) должна проводиться в течение длительного времени в случаях снижения индекса массы тела, уменьшения соматического пула белка (альбумина) и холестерина.

Другими причинами резистентности являются вторичный гиперпаратиреоз, дефицит водорастворимых витаминов (фолатов, B_{12}, С) и левокарнитина, алюминиевая токсичность; их частота колеблется в различных популяциях, что затрудняет разработку универсального лечебного алгоритма. В нашей стране недостаточная эффективность ССЭ нередко связана с неадекватностью диализа либо неадекватно подобранной дозой препарата и дефицитом железа.

Дефицит железа — важный фактор развития почечной анемии. Следует различать относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа — это общее снижение запасов железа в организме, определяемое по снижению ферритина сыворотки крови <100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин >100 мг/л, насыщение трансферрина <20%) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Функциональный дефицит железа нередко развивается во время коррекции анемии препаратами рЭПО, при воспалительных заболеваниях или при недооценке степени хронической кровопотери. Показатели обмена железа (ферритин сыворотки, процент насыщения трансферрина и/или процент гипохромных эритроцитов) необходимо определять не реже 1 раза в 3 мес. В преддиализном периоде при отсутствии причин для явных нарушений всасывания железа в ЖКТ следует использовать пероральные препараты железа с учетом потенциальной токсичности двухвалентного железа для эпителия проксимальных канальцев. Приемлемы любые препараты железа для приема внутрь. Суточная доза элементарного железа должна составлять 200 мг. При наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа (включая прогрессирование уремии) следует использовать препараты железа для парентерального применения. Указанием на недостаточное всасывание железа может быть неудовлетворительная динамика лабораторных показателей железодефицита на фоне приема пероральных препаратов железа.

Развитие дефицита железа на фоне лечения ЭПО требует быстрой его коррекции, которая возможна только при парентеральном введении препаратов железа.

Оптимальные и допустимые уровни показателей обмена железа представлены в табл. 4-7.

Таблица 4-7. Оптимальные и допустимые уровни показателей обмена железа

Параметр	Оптимально	Допустимо
Ферритин, мкг/л	200–500	100–800
Насыщение трансферрина, %	30–40	20–50
Число гипохромных эритроцитов, %	<2,5	<10

Следует, однако, учитывать, что не существует надежных неинвазивных методов выявления дефицита железа. S. Stancu и соавт. (2010) исследовали запасы железа в костном мозге у 100 больных с преддиализной ХПН и выявили в 48% случаев снижение содержания или полное отсутствие железа в костном мозге, несмотря на нормальные значения ферритина (176 мкг/мл) и насыщения трансферрина (23%). Внутривенное введение 1 г железа привело к повышению уровня гемоглобина у 63% больных с дефицитом железа в костном мозге и у 30% пациентов с его достаточными запасами. Следует также учитывать, что уровень ферритина в сыворотке может повышаться при различных воспалительных процессах, а у стабильных пациентов при систематическом определении содержание ферритина в сыворотке может различаться на 30%.

Дефицит железа наиболее характерен для больных на ГД и развивается практически у всех пациентов, не получающих в течение длительного времени препаратов железа. Важнейшей причиной его развития являются потери крови, составляющие 3–4 л в год, что эквивалентно 2 г железа. Потенциальные потери крови включают остатки крови в экстракорпоральном контуре (диализатор, магистрали), кровопотери из мест пункции, потери крови при использовании катетеров, скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте и, наконец, при рутинных лабораторных исследованиях. У молодых женщин потребность в железе выше, чем у мужчин. Оценку запасов железа в организме следует проводить еще до начала терапии рЭПО и затем не реже 1 раза в 3 мес определять сывороточную концентрацию ферритина, процент насыщения трансферрина. При выявлении абсолютного дефицита железа общепризнанной тактикой является введение внутривенно 1000 мг железа в течение 6–10 нед. Обычно вводят по 100 мг железа 1–2 раза в неделю до достижения целевого гемоглобина. Поддерживающие дозы железа вводят 1 раз в 2–4 нед под обязательным лабораторным контролем. К настоящему времени нет достаточно данных,

которые бы доказали преимущество того или иного режима введения препаратов железа (имеются в виду дозы и интервалы между введениями). Для повышения уровня гемоглобина на 1 г/дл необходимо не менее 150 мг железа.

Нарушение реутилизации железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) — еще одна причина функционального дефицита железа, характерная для пациентов на гемодиализе. Медиатором является воспалительный пептид, прогормон гепсидин, открытый на рубеже XX–XXI вв., образующийся в клетках печени в ответ на выброс цитокинов, воспаление, инфекцию и перегрузку железом. Блокируя ферропортин, трансмембранный белок, через который осуществляется выход железа из макрофагов и ретикулоцитов, гепсидин «запирает» железо в клетках РЭС и уменьшает его кишечную адсорбцию. В результате насыщение трансферрина падает, железа, доступного для кроветворения, критически не хватает, клетки РЭС перегружены железом, а эффективность эритропоэза снижается. Сходный механизм развития встречается при анемии хронических заболеваний и некоторых наследственных анемиях (к примеру, β-талассемии). Таким больным внутривенно вводить железо следует с большой осторожностью, под контролем лабораторных показателей красной крови и обмена железа, так как оно может вызывать дальнейшее повышение уровня гепсидина в крови. Терапевтическая стратегия в этом случае должна быть направлена на поиск и санацию возможных очагов инфекции, в том числе инфекции сосудистого доступа, выявление причин хронического воспаления и их устранение.

Все препараты железа для внутривенного введения имеют однотипную структуру — ядро (молекулы железа) и углеводную оболочку. В венофере* она представлена сахаратом, в космофере* — низкомолекулярным декстраном, в монофере* молекулы железа окружены олигоизомальтозатом 1000.

В табл. 4-8 представлены препараты для внутривенного введения.

Перечисленные препараты имеют практически одинаковую эффективность в восполнении запасов железа и низкую токсичность. Поэтому при выборе следует ориентироваться на возможность введения полной расчетной дозы, риск развития аллергических реакций, стоимость препаратов и др.

Применение венофера* (железа III гидроксид сахарозного комплекса) одобрено как европейскими, так и национальными рекомендациями по лечению анемии у больных с ХБП. Препараты высокомолекулярного железа декстрана имеют значительно большую частоту аллергических реакций по сравнению с венофером*. Описаны случаи смерти больных от анафи-

Таблица 4-8. Препараты железа для внутривенного применения

Препараты железа	Концентрация железа, мг/мл	Содержание ампулы, мл	Максимальная доза, мг	Время введения максимальной дозы, ч	Тестовая доза
Железа сахарат: венофер*	20	5	500	4	–
лихферр 100*	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
Железа III гидроксид полимальтозного комплекса (феринжект*)	50	2–10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	–
Низкомолекулярный декстран железа (космофер*)	50	2	>1000 /до 3 г (20 мг/кг)	4–6	+
Наночастицы оксида железа, покрытые полусинтетическим углеводом (феру-мокситол*)	30	1	510 (7 мг/кг)	~ 20 с	–
Комплекс железо (III) гидроксид олигоизомальтозат (монофер*)	100	1–10	>1000 (20 мг/кг)	1	–

лактических реакций на введение железа III гидроксид декстрана, обусловленных антителами к декстрану. Космофер* — низкомолекулярный декстран железа — лишен «аллергических» недостатков своего предшественника и малотоксичен, позволяет вводить большие дозы (до 1000 мг), что требуется для быстрой коррекции железодефицита. Глюконат железа (ферронал*) характеризуется нестабильной связью железа с глюконатом, вследствие чего возможно прямое токсическое действие железа в местах его депонирования (гепатонекрозы). В последнее время зарегистрированы как новые препараты железа для внутривенного введения — феринжект* (карбонильный комплекс железа), позволяющий вводить одномоментно до 1000 мг элементарного железа, так и новые лекарственные формы венофер* и ликферр 100* с содержанием 40 мг железа в 1 мл, что позволяет использовать их для поддерживающей терапии.

Монофер* благодаря низкой молекулярной массе (1000 кДа) и линейному строению не индуцирует образование антител, его введение не сопровождается высвобождением токсичного свободного железа, что позволяет без тестовой дозы вводить большие дозы препарата (>1,5 г).

К новому классу ССЭ относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, пегинесатид* (omontys), успешно прошел II и III фазу клинических исследований и в 2012 г. разрешен FDA для применения в США. Отмечены его высокая эффективность и хороший профиль переносимости препарата. Поскольку даже в случае образования нейтрализующих антител против пегинесатида они не смогут атаковать эндогенный ЭПО, препарат успешно применяли в лечении PRCA, вызванной рЭПО. Начаты клинические испытания стабилизатора молекулы HIF в виде препарата для приема внутрь. Механизм его действия заключается в ингибировании фермента пролилгидралазы, расщепляющего молекулу данного фактора, что в итоге ведет к активации экспрессии гена *ЭПО*.

4.6. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

В.М. Ермоленко, В.Ю. Шило, К.Я. Гуревич

Почки играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Даже частичная утрата почечных функций, изменяющая фосфорно-кальциевый баланс, не только индуцирует развитие патологии костной ткани, морфологически характеризуемой как ренальная остеодистрофия (РОД), но и усугубляет частоту и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений.

Взрослые ежедневно потребляют с пищей 800–1000 мг кальция; еще 200 мг поступает в кишечник с желчью, пан-

креатическими и кишечными секретами. Активное всасывание кальция регулируется кальцитриолом [1,25(OH)$_2$D$_3$] — метаболитом витамина D, оказывающим биологический эффект через взаимодействие с внутриклеточным рецептором, регулирующим транскрипцию более 60 генов, кодирующих внутриклеточный переносчик кальция — кальбидин и белки Ca^{2+}-помпы. Негеномное влияние кальцитриола на интестинальный транспорт кальция заключается в открытии Ca^{2+}-каналов, что происходит мгновенно, в то время как для геномного увеличения адсорбции кальция необходимо несколько часов. Кальцитриол также повышает проницаемость межклеточного вещества, через которое происходит парацеллюлярное поступление кальция в почки.

Основные источники кальция (60–70%) — молочные и мясные продукты. В них кальций связан с белком, но высвобождается в ЖКТ под действием протеаз. Всасывание кальция нарушается при стеаторее, повышенном поступлении с пищей фосфатов (с ними кальций образует нерастворимые соединения), фитатов, пищевых волокон. Повышают всасывание кальция аминокислоты (лизин, аргинин), некоторые антибиотики (пенициллин, хлорамфеникол), лактоза и другие углеводы.

Из 800–2000 мг фосфата, ежесуточно потребляемого с пищей, 65% адсорбируется в ЖКТ пассивно, когда его люминальная концентрация превышает 1 ммоль (47 мг/л). Частично адсорбция фосфата происходит активно, с участием Na^+/Pi-котранспортера, работа которого зависит от градиента натрия. Кальцитриол увеличивает тонкокишечную адсорбцию фосфата за счет интенсификации его захвата пузырьками щеточной каемки энтероцитов, где экспрессированы молекулы Na^+/Pi 2b транспортера.

Поддержание баланса кальция и фосфора обеспечивается транспортом этих ионов в почках и их экскрецией с мочой. У взрослого человека через почки за сутки проходит 8 г Ca^{2+}, из которых 7,8 г (97,5%) реабсорбируется в канальцах: 70% — в проксимальных канальцах, 20% — в восходящей части петли Генле, 5–10% — в дистальных канальцах и менее 5% — в собирательных трубочках. В проксимальных канальцах и петле Генле реабсорбция Ca^{2+} сопряжена с всасыванием Na^+ и воды и происходит внеклеточно в виде раствора (solvent drag), без дополнительных затрат энергии. В дистальных канальцах всасывание Ca^{2+} отделено от реабсорбции Na^+ и осуществляется против концентрационного и электрического градиента.

У здорового человека суточная экскреция Ca^{2+} с мочой составляет 40–300 мг. Уменьшают экскрецию снижение СКФ и объема внеклеточной жидкости, перегрузка фосфатами, метаболический алкалоз, дефицит кальцитриола, применение тиа-

зидных диуретиков. Увеличивают экскрецию ацидоз, петлевые диуретики (обычно используются для лечения гиперкальциемии), высокое потребление белка и углеводов. ПТГ, повторяющий эффекты ПТГ протеины, родственные ПТГ (ПТГрП), кальцитонин, глюкокортикоиды (ГК). При длительном приеме ГК даже в небольших дозах развивается остеопороз.

Ежесуточно почки фильтруют около 9 г фосфора, 90% которого реабсорбируется в проксимальных канальцах с помощью трех транспортеров неорганического фосфата: Na⁺/Pi-котранспортеры I, II и III типа. Транспортеры I и II типа локализованы на апикальной мембране канальцевого эпителия, а III типа — на базальной мембране. Реабсорбция фосфата сопряжена с транспортом Na^+. Na^+/Pi-котранспортер III типа выводит фосфат из клеток во всех тканях.

Объем реабсорбции фосфата зависит от количества молекул Na^+/Pi на апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев. Острый дефицит фосфата в рационе сопровождается увеличением в щеточной каемке Na^+/Pi, перемещающихся из цитоплазмы клетки, в то время как хронический дефицит фосфата повышает реабсорбцию за счет образования новых молекул.

У больных с некоторыми наследственными заболеваниями в крови обнаружены вещества, названные *фосфатонинами*. Они избирательно повышают или уменьшают реабсорбцию фосфатов в почках, но не оказывают влияния на уровень кальция и регулирующих концентрацию и транспорт кальция гормонов (ПТГ, кальцитонина, кальцитриола) в крови. Группа фосфатонинов включает: фактор роста фибробластов 23 (FGF-23); ген *PHEX*, регулирующий активность FGF-23; матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE); FRP4-сигнальный белок.

Основное депо кальция (98%) и фосфора (84%) в организме — скелет. В крови кальций представлен тремя основными фракциями: ультрафильтруемый кальций, связанный с другими катионами (6%); монизированный, не связанный с белком кальций (47%), осуществляющий биологические эффекты; кальций, связанный с белками, в основном с альбумином.

Фосфор в крови представлен двумя фракциями: органический (70%), содержащийся в эритроцитах, и неорганический фосфат (Pi), 80% которого при нормальных значениях pH представляет собой двухвалентный фосфат (HPO_4^{2-}), а 20% — одновалентный ($H_2PO_4^-$). Не связанная с белком фильтруемая фракция Pi (85%) выводится из организма почками. Снижение СКФ вызывает задержку Pi в организме и развитие гиперфосфатемии. Таким образом, почкам принадлежит решающая роль в поддержании минерального гомеостаза в организме.

а основными его регуляторами являются ПТГ, кальцитриол и кальцитонин.

В почках ПТГ уменьшает реабсорбцию фосфата в проксимальных и дистальных канальцах, вызывая фосфатурию и гипофосфатемию, повышает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, а также ингибирует секрецию H^+, реабсорбцию Na^+ и ряда аминокислот, в частности пролина.

В костной ткани ПТГ увеличивает растворение гидроксиапатита, высвобождая фосфор, кальций и бикарбонат в ВКЖ, но концентрация фосфора и бикарбоната в крови не повышается из-за увеличения потерь этих веществ с мочой, а концентрация кальция возрастает. Как и метаболиты витамина D, ПТГ мобилизует кальций из костной ткани для поддержания постоянной концентрации кальция в ВКЖ. В норме и при патологии — это основная функция ПТГ. ПТГ непосредственно не влияет на адсорбцию кальция в кишечнике, но стимулирует цАМФ-зависимым способом продукцию $1,25(OH)_2D_3$, усиливающего всасывание кальция.

Межфолликулярные клетки щитовидной железы выделяют *кальцитонин*. Он снижает концентрацию Ca^{2+} в крови и ВКЖ, уменьшает количество и активность остеокластов в костной ткани и ингибирует остеолиз, индуцированный ПТГ. Кальцитонин оказывает фосфатурический эффект, угнетая реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах независимым от аденилатциклазы путем, а также стимулирует активность 1α-гидроксилазы в проксимальных канальцах, повышая продукцию и содержание в плазме $1,25(OH)_2D_3$.

Важнейшие функции активной, или гормональной, формы витамина D — предупреждение гипокальциемии и минерализация скелета путем увеличения реабсорбции Ca^{2+} в дистальных канальцах почек, мобилизации Ca^{2+} из скелета и повышения всасывания Ca^{2+} в ЖКТ.

В норме $1,25(OH)_2D_3$ образуется в почках (при беременности — в плаценте, при саркоидозе — в лимфоцитах, при инфицировании вирусом HTLV-1 — в макрофагах), но при гломерулосклерозе места образования $1,25(OH)_2D_3$ подвергаются деструкции, что провоцирует дефицит кальцитриола и нарушение всасывания Ca^{2+} в ЖКТ.

Специальный белок переносит синтезированный в почках $1,25(OH)_2D_3$ к клеткам-мишеням в кишечнике, костной и другим тканям, где кальцитриол реагирует с ядерным рецептором. У млекопитающих специфические рецепторы к $1,25(OH)_2D_3$ (VDR) имеют молекулярную массу 55 тыс. Да и обнаружены в половых железах, паращитовидной железе (ПЩЖ), желудке и моноцитах. $1,25(OH)_2D_3$ стимулирует образование на кишеч-

ных ворсинках кальцийсвязывающего белка (CaBP), обеспечивающего перенос Ca^{2+} через клеточную мембрану, в кишечнике — через мембрану энтероцитов, в почках — через апикальную мембрану канальцевого эпителия.

В костной ткани $1,25(OH)_2D_3$ не влияет на активность остеокластов, но способствует их образованию из недифференцированных клеток костного мозга и лимфоцитов периферической крови. По мере созревания эти клетки теряют рецепторы к $1,25(OH)_2D_3$, и деятельность остеокластов начинают регулировать ПТГ и простагландины.

Важнейший фосфатонин FGF-23, продуцируемый преимущественно остеоцитами, в физиологических условиях при фосфатной нагрузке снижает реабсорбцию Pi в почечных проксимальных канальцах и тормозит синтез кальцитриола, ингибируя активность 1α-гидроксилазы. Экспрессия гена *FGF-23* усиливается при гиперфосфатемии, а также под влиянием ПТГ и кальция, концентрация FGF-23 в циркуляции прогрессивно повышается при усугубляющемся нарушении функции почек. Таким образом, основная роль FGF-23 сводится к предупреждению гиперфосфатемии и интоксикации витамином D, что позволяет рассматривать FGF-23 в качестве негативного регулятора витамина D. Как ПТГ, так и FGF-23 вызывают гипофосфатемию, но действуют они на разные Na^+/Pi-транспортеры и различным образом влияют на активность ферментного комплекса цитохрома P450. ПТГ стимулирует продукцию $1,25(OH)_2D_3$, активируя CYP27B1, и ингибирует деградацию кальцитриола, тогда как FGF-23 ингибирует продукцию $1,25(OH)_2D_3$ и усиливает его деградацию. Повышение в циркуляции уровня FGF-23 у больных с прогрессирующей ХБП является предиктором снижения уровня кальцитриола.

FGF-23 осуществляет свои эффекты через взаимодействие со специфическими рецепторами FGFR (1c, 3c и 4c), экспрессированными в различных органах и тканях, однако повышение аффинности FGF-23 к FGFRc1, определяющей эффекты FGF-23, зависит от трансмембранного белка Клото (Klotho), без которого невозможна активация сигнала взаимодействия FGF-23 с рецептором.

В частности, с участием белка Клото в почках снижается активность 1α-гидроксилазы — ключевого фермента образования кальцитриола, активируются кальциевые каналы (TRPV5), регулирующие транспорт Ca^{2+} в почечных канальцах и СМЖ, повышается секреция ПТГ при снижении Ca^{2+} в сыворотке, увеличивается образование инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1. Белок Клото не только обеспечивает воспроизведение всех эффектов FGF-23, но и самостоятельно влияет на гомеостаз

кальция. Например, у 13-летней больной гомозиготная мутация гена *Klotho* явилась причиной тяжелого туморального кальциноза, протекавшего с гиперкальциемией, повышением в сыворотке крови ПТГ, кальцификацией твердой мозговой оболочки и сонных артерий. У больных ХБП белок Клото индуцирует гипертрофию левого желудочка.

При ХПН нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что в итоге вызывает не только минеральные, но и костные изменения и отложение депозитов фосфата кальция в различных органах и тканях. Максимальной выраженности МКН достигают у больных на ЗПТ. Согласно классификации D. Sherrard поражение скелета у больных ХБП (ренальная остеодистрофия) протекает в виде пяти основных форм (табл. 4-9) и проявляется болями в костях, проксимальной миопатией, связанной с дефицитом кальцитриола, патологическими переломами и эктопической кальцификацией.

Таблица 4-9. Основные формы ренальной остеодистрофии

Форма РОД	Клинические проявления
Поражение скелета, протекающее с усиленным метаболизмом костной ткани	Мягкий вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) Фиброзный остеит
Поражение скелета, протекающее со сниженным метаболизмом костной ткани	Остеомаляция Адинамическое заболевание скелета (АЗС)
Смешанное поражение	Сочетание умеренного ВГПТ с нарушением минерализации костной ткани

В настоящее время термин «ренальная остеодистрофия» характеризует не клинические, а только морфологические изменения скелета у больных с ХБП 4–5 стадии. Приведенная классификация широко применялась до 2006 г. и на консенсусной конференции KDIGO в 2006 г. была заменена общим термином МКН-ХБП, соответствующим минерально-костным нарушениям при хронической болезни почек.

До недавнего времени развитие МКН при снижении функции почек у больных с ХБП связывали с возникающим вследствие уменьшения массы действующих нефронов дефицитом $1,25(OH)_2D_3$, индуцирующим гипокальциемию из-за нарушения активного всасывания Ca^{2+} в кишечнике и усугубляющейся гиперфосфатемией на фоне снижающейся СКФ. Адаптивным ответом на эти изменения считалось повышение продукции и секреции ПТГ, усиливающего остеокластическую резорбцию костной ткани для поддержания нормокальциемии и повышающего экскрецию фосфатов с мочой через влияние на Na^+/

Pi-котранспортер в проксимальных канальцах; при этом адаптивное повышение секреции ПТГ со временем могло трансформироваться в ВГПТ.

В исследованиях, выполненных в последние годы, было установлено, что в предупреждении гиперфосфатемии наряду с ПТГ участвует и FGF-23, повышение которого провоцирует дефицит кальцитриола, что и является триггером развития МКН, связанных с ХБП. Неслучайно некоторые авторы призывают начинать терапию фосфатбиндерами у больных с нормальным содержанием фосфора в сыворотке крови, но у которых повышен в крови уровень FGF-23; однако этот тезис не подтвержден данными РКИ. Напротив, в исследовании, результаты которого опубликованы в 2012 г., раннее назначение фосфатбиндеров усугубляло у больных с ХБП кальцификацию сосудов, включая коронарные артерии и аорту. Тем не менее повышение в крови концентрации FGF-23 у больных с ХБП является ранним признаком развития МКН.

На ПЩЖ экспрессированы рецепторы к кальцитриолу VDR и CaSR-рецепторы, активируемые изменением содержания в сыворотке Ca^{2+}. В условиях дефицита кальцитриола и отсутствия его взаимодействия с VDR повышается секреция ПТГ и усиливается гиперплазия ПЩЖ. Секреция ПТГ также усиливается при гипокальциемии через воздействие на CaSR. Описанные механизмы способствуют прогрессированию ВГПТ, а обеднение гиперплазированных ПЩЖ VDR и CaSR затрудняет консервативное лечение ВГПТ.

Остеомаляция характеризуется присутствием пластов неминерализованного остеоида при достаточном количестве остеобластов в костях, хотя процессы ремоделирования костной ткани резко замедленны. При АЗС в костной ткани уменьшено количество остеобластов, остеокластов и остеоида, ремоделирование костной ткани практически полностью прекращается. Смешанная форма РОД (III тип) — сочетание умеренного гиперпаратиреоза и нарушений процессов минерализации.

АЗС, относящееся вместе с остеомаляцией к низкообменной форме РОД, в настоящее время все чаще обнаруживают у больных на ЗПТ. В отличие от остеомаляции объем неминерализованного остеоида при АЗС остается нормальным (при остеомаляции он увеличен), как и скорость минерализации (при остеомаляции снижена). Число остеокластов и остеобластов в костной ткани уменьшено.

Поскольку при АЗС скелет не в состоянии ассимилировать кальциевую нагрузку, клинически АЗС характеризуется гиперкальциемией, распространенной эктопической кальцификацией, склонностью к патологическим переломам.

ВГПТ наиболее выражен у больных, длительно находящихся на ГД, в то время как первые признаки остеомаляции появляются уже на ранних стадиях ХПН.

Лабораторно-инструментальные исследования

Надежный диагностический критерий ВГПТ — повышение в сыворотке крови концентрации ПТГ, представляющего собой одноцепочечный полипептид, продуцируемый главными клетками ПЩЖ. Молекула ПТГ человека состоит из 84 аминокислотных остатков (1–84) и имеет молекулярную массу 9425 Да, а ген, ответственный за синтез ПТГ, локализован на хромосоме 11. Биологической активностью обладает не только вся молекула ПТГ, но и ее укороченный фрагмент (ПТГ 1–34). Секрецию ПТГ регулируют Ca^{2+}, фосфор и кальцитриол, причем изменение концентрации в крови Ca^{2+} синхронно изменяет секрецию ПТГ, в то время как фосфор и кальцитриол регулируют не столько секрецию, сколько биосинтез гормона.

Основные диагностические признаки АЗС — концентрация в крови иПТГ менее 100 пг/мл и низкая активность костного изофермента щелочной фосфатазы.

На рентгенограмме у детей и подростков с остеомаляцией заметно расширение метаэпифизарной зоны кальцификации, наиболее выраженное в области интенсивного роста (дистальный метафиз бедренной кости). Типичными для остеомаляции являются зоны Лоозера — симметричные участки просветления кости, локализующиеся в местах максимальной механической нагрузки: в лобковых и седалищных костях, ключице, медиальном крае шейки и малом вертеле бедренной кости. Эти псевдопереломы наблюдают также в ребрах и длинных трубчатых костях.

Наиболее ранним рентгенологическим признаком ВГПТ считают субпериостальные эрозии, возникающие на лучевой стороне средней фаланги II и III пальцев правой руки. При далеко зашедшем процессе корковый слой может полностью исчезнуть, а эрозивный процесс углубляется на половину толщины фаланги. Другие типичные места локализации эрозий — латеральный конец ключицы, сакроилеальное сочленение, лонное сращение, задневерхний край ребер, переднемедиальный край большеберцовой кости, большой и малый вертелы бедренной кости. Субпериостальные эрозии характеризуются потерей компактности коркового слоя, полями субкортикальной рарефикации кости и иногда сочетаются с кистовидной дегенерацией. У больных с фиброзным оститом часто возникают переломы ребер, шейки бедра (например, во время судорожного припадка), компрессия позвонков.

Эктопическая кальцификация развивается как при ВГПТ, так и у больных с АЗС, склонных к гиперкальциемии.

Гиперфосфатемия с повышением произведения ($Ca \times P$) более 55 мг^2/дл^2 (норма 4,4 ммоль^2/л^2), вносит, развивающийся во время ГД, локальное повреждение тканей предрасполагают к отложению фосфата кальция в интиме тканей, стенки сосудов, сердечных клапанах.

Помимо фосфорнокислых солей кальция в околосуставных тканях могут откладываться кристаллы мочевой кислоты (вторичная подагра), что нередко сочетается с [illegible]. Псевдоподагру диагностируют при обнаружении в синовиальных клетках включений пирофосфата.

В артериях кальцификаты обнаруживают в средней оболочке (склероз Менкеберга), в отличие от кальцинатов, образующихся в атеросклеротических бляшках в интиме.

Патогенетически кальцификация средней оболочки артерий сосудов при уремии обусловлена обретением гладкомышечными клетками сосудов фенотипа остеобластов с экспрессией на их поверхности остеопонтина, остеокальцина и других белков, участвующих в минерализации костной ткани.

Факторами риска кальцификации сосудов являются увеличение концентрации кальция и фосфора в крови, произведение ($Ca \times P$) более 4,4 ммоль^2/л^2, повышение или снижение (при АЗС) концентрации ПТГ в крови, алкалоз, дефицит белка фетуина-А и пирофосфата, который, связывая Pi, предупреждает образование гидроксиапатита.

Помимо общепринятых клинических и рентгенологических методов для диагностики патологии скелета применяют ряд специальных инструментальных и лабораторных методов, а также морфологическое исследование костной ткани. При сцинтиграфии скелета ^{99m}Tc накапливается в участках с высокой метаболической активностью, и это исследование имеет решающее значение для выявления костных метастазов, но динамика накопления может косвенно свидетельствовать об эффективности супрессии ВГПТ. Содержание кальция в сосудистой стенке можно измерить с помощью электронно-лучевой и мультисрезовой томографии. В диагностике сосудистой кальцификации, помимо классической электронно-лучевой и мультисрезовой томографии, важную роль играет полуколичественное рентгенологическое (косое боковое и области таза) исследование.

N-терминальный фрагмент молекулы ПТГ взаимодействует с рецепторами I типа, локализованными на органах мишенях. С этими же рецепторами реагирует ПТГрП, синтезируемый практически во всех органах. Присутствием ПТГ/ПТГрП-рецепторов в различных органах объясняется влияние ПТГ на ЦНС, сердечно-сосудистую систему и иммунитет. Эффекты

ПТГ обусловлены его способностью активировать медленные Ca^{2+}-каналы (L-типа), повышая содержание внутриклеточного Ca^{2+}, что служит внутриклеточным сигналом, угнетает окисление в митохондриях и продукцию АТФ.

В норме ПТГ и его фрагменты выводятся из организма почками и метаболизируются в клетках проксимальных канальцев, куда поступают с помощью мегалинзависимого механизма. При уремии падение СКФ и нарушение метаболической функции почек приводят к накоплению в сыворотке крови больших фрагментов ПТГ, например 7–84, реагирующих со специфическими анти-ПТГ-антителами (тесты первого поколения), но оказывающих не резорбирующий, а анаболический эффект на кость.

Для исследования уровня ПТГ используют иммунорадиометрические методы (IRMA) с двойным набором антител против эпитопов С-терминального и N-терминального фрагментов, выявляя молекулу иПТГ. Вычислять отношение ПТГ (1–84)/ПТГ (7–84) следует до назначения метаболитов витамина D, поскольку кальцитриол быстро снижает концентрацию ПТГ, а процессы в костной ткани инерционны.

Лечение

Основная цель лечения МКН – достижение и поддержание оптимального уровня ПТГ, контроль концентрации кальция и фосфора в сыворотке (табл. 4-10), нормализация процессов ремоделирования костной ткани и предотвращение развития эктопической кальцификации.

У больных с ХБП умеренно повышенный уровень иПТГ считают оптимальным для нормального ремоделирования костной ткани, в то время как увеличение концентрации кальция, фосфора и иПТГ (>600 мг/мл) в крови повышает риск смертности.

Консервативное лечение ВГПТ включает: восполнение дефицита кальцитриола, назначение препаратов кальция и фосфатсвязывающих лекарственных средств, использование кальцимиметиков.

Таблица 4-10. Целевые значения показателей минерального метаболизма (KDOQI, 2003)

Показатели	Целевые значения
Общий кальций сыворотки крови	2,10–2,37 мМ (8,4–9,5 мг/дл)
Фосфор сыворотки крови	1,13–1,78 мМ (3,5–5,5 мг/дл)
Произведение (Ca×Pi)	4,5–5,5 ммоль²/л² (<55 мг /дл)
Интактный ПТГ в плазме крови	150–300 пг/мл (16,5–33,0 пмоль/л)

Дозы кальцитриола: 0,25 мкг/сут (или через сутки) — больным с преддиализной ХПН; 0,5–1,5 мкг/сут — пациентам на ЗПТ.

Последним препарат назначают ежедневно, или в удвоенной дозе через сутки, или 2 раза в неделю. Назначение кальцитриола в таблетках по 4 мкг 2 раза в неделю обеспечивает такое же снижение иПТГ, как ежедневный прием, но уменьшает частоту эпизодов гиперкальциемии. Более эффективным считают внутривенное введение кальцитриола. При внутривенном введении супрессия ВГПТ достигается быстрее, а побочные явления развиваются реже, чем при приеме внутрь. Следует учитывать, что биодоступность кальцитриола при приеме внутрь не превышает 50%, и это требует увеличения дозы препарата.

Кальцитриол повышает адсорбцию кальция в тонкой кишке, поэтому его сочетают с назначением кальция (по 500–1000 мг/сут), что особенно важно для больных с преддиализной ХПН, получающих диету с ограничением белка и соответственно кальция.

Одновременно с кальцием кальцитриол увеличивает всасывание в ЖКТ фосфата, которым особенно богаты мясо, рыба, молочные и другие продукты. Повышенный уровень фосфора в крови, с одной стороны, стимулирует продукцию ПТГ, а с другой — способствует эктопической кальцификации. Именно поэтому коррекция гиперфосфатемии — важнейший элемент профилактики и лечения остеодистрофии. Серьезным недостатком кальцитриола и в меньшей степени неселективных метаболитов витамина D_2 — доксикальциферола ($1\alpha(OH)_2D_2$), как и альфакальцидола ($1\alpha(OH)D_3$) является способность индуцировать гиперкальциемию и тем самым усиливать риск эктопической кальцификации с отложением кальция не только в мягкие ткани, но и в коронарные артерии, стенку аорты, клапаны сердца. Коронарная кальцификация повышает летальность больных на диализе, а повышение жесткости аорты и периферических артерий является причиной развития ГЛЖ и диастолической сердечной недостаточности.

Селективный активатор VDR — парикальцитол, синтезированный в 1985 г., значительно в меньшей степени, чем кальцитриол, повышает адсорбцию Ca^{2+} в ЖКТ, практически не влияет на уровень Ca^{2+} и Pi в сыворотке крови больных и не усугубляет метастатическую кальцификацию. В то же время он в большей степени подавляет секрецию ПТГ (в 4 раза сильнее кальцитриола) и с успехом применяется в лечении ВГПТ. Парикальцитол применяется как внутривенно, так и перорально в суточной дозе 1–2 мкг, и не только нормализует минеральные отклонения (гипокальциемию) и ингибирует синтез и секрецию ПТГ, но,

обладая паракринными плейотропными эффектами, по некоторым данным, улучшает выживаемость пациентов на диализе и снижает протеинурию у пациентов с нефропатиями. В исследовании IMPACT, результаты которого опубликованы в конце 2012 г., 272 гемодиализных больных с исходным уровнем ПТГ в крови 509 пк/мл получали в течение 28 нед или парикальцитол, внутривенно либо перорально, или цинакальцет в сочетании с небольшими дозами метаболитов витамина D. Целевых значений ПТГ (150–300 пг/мл) достигли 57% больных, лечившихся парикальцитолом внутривенно, и 38,2% больных, получавших цинакальцет. Стоимость лечения селективным активатором VDR оказалась ниже, чем в группе цинакальцета.

По данным ряда исследований, парикальцитол способен подавлять ВГПТ у больных, рефрактерных к кальцитриолу, и он дешевле, чем цинакальцет. Максимальный эффект от применения парикальцитола достигается при его внутривенном введении. Парикальцитол применяется для лечения ВГПТ как у больных на диализе, так и у больных с преддиализной ХПН, в то время как другой инновационный препарат из группы кальцимиметиков цинакальцет разрешен для лечения ВГПТ только у больных на диализе. Цинакалцет является аллостерическим модулятором CaSR, который связывается с его внеклеточным доменом и, изменяя третичную структуру CaSR, ингибирует высвобождение ПТГ, не увеличивая концентрации Ca^{2+} и Pi в сыворотке крови больных. Лечение цинакальцетом, помимо снижения ПТГ в сыворотке крови, приводит к уменьшению гиперплазии ПЩЖ, снижению числа переломов, замедлению внекостной кальцификации, улучшению качества жизни больных.

Лечение цинакальцетом, как правило, сопровождается снижением уровня Ca^{2+} и Pi в сыворотке крови больных; поэтому в настоящее время считается оптимальным при среднетяжелом и рефрактерном ВГПТ переход к стандартной терапии, включающей фосфатбиндеры и активные формы витамина D, добавлять цинакальцет, который не только подавляет секрецию ПТГ, но и позволяет существенно уменьшить дозу активаторов VDR.

Результаты недавно опубликованного самого большого в диализной популяции (3883 пациентов на диализе из 22 стран, в том числе 283 из России) и самого продолжительного (5 лет) исследования EVOLVE[1] продемонстрировали тенденцию к снижению риска смерти или сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих цинакальцет для лечения ВГПТ. Хотя

[1] EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) — оценка терапии препаратом цинакалцет для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

7% различия в риске смерти или наступления комбинированной конечной точки при ITT анализе не достигли статистической достоверности (p=0.11), вторичный анализ с поправкой на возраст показал номинально достоверное снижение риска смерти на 12% (p=0,007) в группе цинакальцета. Лечение этим препаратом привело также к увеличению срока до паратиреоидэктомии или до развития тяжелого гиперпаратиреоза. В связи с эволюцией взглядов на патогенез ВГПТ считается целесообразным применение цинакальцета в качестве терапии первой линии у больных ВГПТ, получающих диализную терапию, с добавлением малых доз активных витаминов D в случае развития гипокальциемии.

Различное влияние активных метаболитов D и кальцимиметиков на основные маркеры минерального обмена показано в табл. 4-11.

Таблица 4-11. Различное влияние активных метаболитов D и кальцимиметиков на основные показатели минерального обмена при МКН-ХБП

Показатели	Неселективные метаболисты (кальцитриол)	Селективные активаторы рецепторов к витамину D (парикальцитол)	Кальцимиметики (цинакальцет)
Ca	↑	↔	↓
Pi	↑	↔	↓ (↑ при ХБП 3–4)
ПТГ	↓	↓	↓
КРФ*	↑	↑	↑
FGF-23	↑	↑	↓
CaSR	↔	↔	↑

*КРФ – кальциевая реабсорбция фосфата.

Учитывая особенность метаболитов витамина D усиливать адсорбцию Ca^{2+} и Pi в ЖКТ, при их назначении особенно важен контроль содержания Pi в сыворотке крови, поскольку фосфор повышает не только секрецию ПТГ и усиливает эктопическую кальцификацию, но и риск смерти диализных больных.

Эффективность лечения метаболитами витамина D зависит от обеспеченности больных $1,25(OH_2)D_3$, но у 60% больных не позволяет нормализовать уровень ПТГ, кальция и фосфора в крови, 30% больных резистентны к лечению метаболитами витамина D, что ранее являлось показанием к паратиреоидэктомии (ПТЭ). Внедрение в клиническую практику кальцимиметиков значительно (примерно вдвое) уменьшило потребность в паратиреоидэктомии у пациентов на диализе. Другие пока-

зания к ПТЭ — кальцифилаксия (диссеминированные некрозы кожи), развитие аденомы одной из ПЩЖ или ее малигнизация. При субтотальной резекции ПЩЖ часто наблюдают рецидивы ВГПТ. Именно поэтому рекомендуют удалять все железы с подсадкой одного из удаленных фрагментов на предплечье. В качестве альтернативы тотальной ПТЭ при аденоме одной или двух ПЩЖ может рассматриваться малоинвазивное вмешательство, когда в ткань пораженной аденомой железы под контролем УЗИ вводят спирт или кальцитриол.

Поскольку практически невозможно контролировать гиперфосфатемию только диетическим ограничением фосфата, больные вынуждены принимать препараты, препятствующие всасыванию фосфата в ЖКТ. Соли алюминия для снижения адсорбции фосфора в ЖКТ, нормализации его содержания в сыворотке крови и лечения РОД стали применять еще в 40-е гг. прошлого века, а в 70-е гг. это стало общей практикой, и только через 10 лет выяснилось, что накопление алюминия провоцирует развитие энцефалопатии, остеомаляции, усугубляет анемию.

В настоящее время для коррекции гиперфосфатемии в России чаще всего используют соли кальция, в основном кальция карбонат. Алюминий связывает фосфор при любых значениях pH, а кальция карбонат — при pH 5. Связывающая способность кальция ацетата в 2 раза выше, чем кальция карбоната, а содержание кальция (в 1 г препарата) ниже. Основной недостаток солей кальция как фосфатбиндеров — их способность вызывать гиперкальциемию (на фоне приема кальция карбоната эпизоды гиперкальциемии развиваются в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата) и усугублять метастатическую кальцификацию. С учетом этого обстоятельства доза элементарного кальция не должна превышать 1500 мг/сут.

Синтетическое вещество севеламера гидрохлорид (ренагель*) не содержит ни кальция, ни алюминия и способно не только снижать в крови содержание фосфора, не влияя на уровень Ca, но и улучшать липидный профиль сыворотки крови и замедлять коронарную кальцификацию. Результаты исследования DCOR (Dialysis Clinical Outcome Revisited) свидетельствуют, что применение ренагеля* на 11% снижает частоту госпитализации и на 13% — ее длительность, уменьшая финансовые затраты на лечение больных. Для терапии больных с преддиализной ХПН предпочтительно использование севеламера карбоната (ренвела*), регистрация которого в Российской Федерации ожидается в ближайшее время.

Лантана карбонат (фосренол*), не содержащий кальция и алюминия, разрешен к применению в США и Европе, зарегистрирован в России в 2010 г. для коррекции гиперфосфатемии

у больных ХПН. По данным A.J. Hutchison и соавт. (2008), прием препарата в течение 6 лет эффективно контролировал уровень фосфора и не вызывал каких-либо побочных явлений. Фосренол* обеспечивает более выраженное снижение уровня фосфора в крови, чем севеламера гидрохлорид, в течение 4 нед терапии и эффективно контролирует уровень фосфора у 70% больных ХБП в течение 3 лет лечения.

Недавно в Российской Федерации зарегистрирован еще один фосфатсвязывающий препарат — осварен*, представляющий собой комбинацию солей ацетата кальция и карбоната магния.

Наряду с фармакологическими используют и другие методы коррекции гиперфосфатемии. У больных на ЗПТ элиминация фосфата выше при использовании высокопроницаемых полисульфоновых мембран, чем мембран из целлюлозы ацетата, а при гемодиафильтрации выше, чем во время стандартного ГД. В то же время увеличение скорости кровотока через гемодиализатор хотя и увеличивает Kt/V и элиминацию калия, но слабо влияет на выведение фосфата, а увеличение времени диализа (например, перевод больных с 3 раз в неделю на ежедневный ГД) на 30% снижает преддиализный уровень фосфора в сыворотке крови и позволяет либо полностью отказаться, либо уменьшить частоту приема фосфатбиндеров. У больных на ПД клиренс креатинина и фосфата повышается при увеличении смен порций диализата в брюшной полости.

Если в лечении ВГТП терапевтические возможности врача достаточно широки и включают активные метаболиты витамина D, селективные активаторы VDR и кальцимиметики, то терапия АЗС все еще представляет сложную задачу. Между тем АЗС в последнее время в развитых странах стало самой распространенной формой МКН.

Первоначально АЗС считали проявлением алюминиевой интоксикации, но после прекращения использования соединений алюминия в качестве фосфатбиндеров частота возникновения АЗС не только не уменьшилась, а заметно возросла. Это увеличение связывают с увеличением возраста больных на ЗПТ и процента больных, страдающих сахарным диабетом, а также с бесконтрольным назначением больным активных метаболитов витамина D в сочетании с широким использованием кальция карбоната для лечения гиперфосфатемии. Другими факторами, способствующими развитию АЗС, считают снижение уровня альбумина, дефицит некоторых факторов роста (стимуляторов остеобластов), инсулиноподобного фактора роста, BMP-7 (bone matrix protein), экспрессируемого тубулярным эпителием, повышение в крови концентрации остеопротегерина, вызывающего резистентность скелета к кальцинемическому действию

ПТГ. Свойственная больным с АЗС гиперкальциемия вызывает снижение продукции ПТГ, с чем связано снижение скорости резорбтивного процесса, а уменьшение числа остеобластов замедляет ремоделирование костной ткани.

Замедление метаболизма костной ткани не позволяет скелету усваивать поступающий с пищей кальций, следствием чего являются развитие гиперкальциемии, усугубление эктопической кальцификации, учащение переломов.

Если основной целью лечения ВГПТ является супрессия ПТГ, то при АЗС возможности лечения ограничены артифициальной гипокальциемией (отмена препаратов, содержащих кальций, снижение концентрации кальция в диализате до 1,0–1,25 ммоль/л) с целью повышения секреции ПТГ. Это повышение должно быть умеренным (менее 300 пг/мл), чтобы не трансформировать АЗС в ВГПТ.

4.7. Тубулопатии

А.Н. Цыгин, М.С. Игнатова

Определение

Тубулопатии — группа заболеваний, развившихся вследствие нарушений канальцевого транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций. В зависимости от вида вещества, реабсорбция или секреция которого нарушена, развиваются те или иные нарушения электролитного либо кислотно-основного гомеостаза или костной минерализации. Ряд тубулопатий сопровождается нефролитиазом или нефрокальцинозом. При всей полиморфности клинических проявлений тубулопатий для многих из них характерна генетическая природа, развитие в раннем детском возрасте с задержкой развития ребенка.

Классификация

Тубулопатии чаще всего классифицируют по отделу нефрона, в котором локализован транспортный дефект.

- Проксимальные.
  - Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет).
  - Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз [ПРТА (II типа)].
  - Синдром Де Тони–Дебре–Фанкони.
  - Ренальная глюкозурия.
  - Болезнь Дента.
- Петлевые.
  - Синдром Бартера.
- Дистальные.
  - Псевдогипоальдостеронизм.

- Синдром Гительмана.
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз [ДРТА (I типа)].
- Нефрогенный несахарный диабет.
- Синдром Лиддла.

Дегидратация и потеря солей являются наиболее опасными проявлениями тубулопатий и наблюдаются при синдромах Де Тони–Дебре–Фанкони, Бартера, псевдогипоальдостеронизме, нефрогенном несахарном диабете. Рахит может отмечаться при синдроме Де Тони–Дебре–Фанкони, фосфат-диабете, ДРТА, болезни Дента, синдроме Бартера. Большинство вариантов синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони и тубулопатии с прогрессирующим нефрокальцинозом могут приводить к снижению СКФ и прогрессированию ХБП. Ниже рассмотрены отдельные формы тубулопатий.

Проксимальные тубулопатии

Х-сцепленный гипофосфатемический рахит (Х-ГФР) встречается с частотой на 20 000–50 000 новорожденных. Наследуется чаще доминантно. Причиной заболевания служит снижение проксимальной реабсорбции фосфата вследствие мутации фосфат-регулирующего гена, гомологичного эндопептидазе (PHEX) на Х-хромосоме. Данный ген стимулирует FGF-23, экспрессирующийся в костях. FGF-23 с участием гепарина и белка Клото связывается с клетками проксимальных канальцев, стимулируя фосфатурию. В крови больных Х-ГФР отмечено более чем пятикратное повышение уровня FGF-23. Уровень 1,25-OH-витD нормальный в большинстве случаев, что оценивается как неадекватная продукция в присутствии костных изменений, не позволяющая скорригировать минеральный метаболизм. Нормальными остаются уровень кальция и ПТГ. По сравнению с Х-ГФР аутосомно-доминантный тип наследования встречается в 4 раза реже.

Заболевание чаще проявляется к концу первого года жизни и диагностируется на основании рахитических изменений, рефрактерных к обычным дозам витамина D, гипофосфатемии и фосфатурии с высокой фракционной экскрецией фосфата, повышения щелочной фосфатазы, клинических и рентгенологических признаков рахита. Для больных характерны низкорослость и типичная утиная походка.

Лечение заключается в назначении фосфатов в дозе 50–100 мг/кг в день, распределенных на 5–6 приемов, кальцитриола в дозе 1–3 мкг/сут. На фоне лечения необходимы контроль концентрации кальция в сыворотке во избежание эпизодов индуцированной кальцитриолом гиперкальциемии

и ультразвуковое исследование для своевременного выявления связанного с этим нефрокальциноза. Несмотря на лечение фосфатами, уровень фосфора в сыворотке не всегда достигает нормы. При поздно начатом лечении часто возникает необходимость в ортопедической хирургии для устранения деформаций нижних конечностей.

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (ПРТА II типа) является следствием нарушения реабсорбции бикарбоната. Поскольку при этом сохранена дистальная секреция водородных ионов, моча может иметь pH <5,3, в отличие от дистального ацидоза, когда моча всегда щелочная. Как самостоятельное расстройство ПРТА встречается редко, в основном наблюдается в симптомокомплексе синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони. Коррекция ПРТА заключается в пероральном восполнении бикарбонатов и воды.

Синдром Де Тони–Дебре–Фанкони представляет собой комплексную проксимальную дисфункцию с потерей аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфата, бикарбоната, мочевой кислоты.

Причинами синдрома могут быть генетические болезни: цистиноз, синдром Лоу, болезнь Дента, тирозинемия, болезнь Вильсона–Коновалова, митохондриальная болезнь, галактоземия, непереносимость фруктозы. Приобретенные и вторичные формы синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони связаны с токсическим действием лекарств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты), свинца, развиваются при множественной миеломе, первичном амилоидозе, в трансплантированной почке.

В младенчестве и раннем детстве синдром Де Тони–Дебре–Фанкони вызывает существенную задержку роста и физического развития в сочетании с рахитом, появляющимся несколько позже. Обычно первые симптомы — полиурия с дегидратацией, мышечная слабость за счет гипокалиемии, плохая прибавка массы тела. Лабораторно выявляются гипокалиемия, гипофосфатемия, метаболический ацидоз со снижением уровня стандартных бикарбонатов менее 18 ммоль/л, низкий уровень мочевой кислоты. Патогномоничны глюкозурия, небольшая или умеренная протеинурия, аминоацидурия, выявляемая специальными методами, фосфатурия.

Наиболее частой причиной синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони у детей является **цистиноз**, аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией гена *CTNS* на хромосоме 17, кодирующего белок, ответственный за транспорт цистина из лизосом. Неконтролируемое лизосомальное накопление цистина ведет к повреждению клеток. Наиболее чувствительны

клетки почечных канальцев, роговицы, органов эндокринной системы, ЦНС. Повреждение почек носит прогрессирующий характер, и при естественном течении к 8–12 годам развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Как правило, к полутора годам жизни возникают характерные отложения кристаллов цистина в роговице, видимые в боковом проходящем свете. Прогрессирование этого процесса приводит к тяжелому кератоконъюнктивиту. У больных, переживших трансплантацию почки, на втором-третьем десятилетии жизни могут развиться признаки полинейропатии, диабета, гипогонадизм, гипотиреоз, диабет, потеря мышечной массы. Специфическим препаратом для лечения цистиноза является цистеамина битартрат (цистагон®). Применяются глазные капли цистеамина, карнитин, заместительная терапия эндокринных расстройств.

Синдром Лоу – Х-сцепленное заболевание, называемое также окулоцереборенальным синдромом, является следствием мутации гена *OCRL*, кодирующего эзим, дефицит которого ведет к нарушению функции клеточных протеинов и метаболизма фосфолипидов клеточных мембран.

Признаками заболевания являются врожденная катаракта, неонатальная гипотензия, судороги, выраженная задержка интеллектуального развития и синдром Де Тони–Дебре–Фанкони с развитием нефросклероза в подростковом возрасте. Глюкозурия как часть синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони у части больных может быть не выражена и непостоянна. Лечение заключается в коррекции ацидоза бикарбонатом и цитратами (цитрат калия), назначении фосфатов, кальция и витамина D. Проводится хирургическое лечение катаракты и часто выявляемого крипторхизма.

Болезнь Дента – Х-сцепленное рецессивное заболевание, сопровождаемое синдромом Де Тони–Дебре–Фанкони, иногда – неполным вариантом, низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом и/или нефролитиазом с высокой вероятностью прогрессирующего течения. Болезнь вызывается мутациями гена *CLCN5*, кодирующего почечный вольтажзависимый хлоридный канал, ответственный за трансэпителиальный транспорт. У отдельных больных выявляется мутация гена *OCRL-1*, наблюдаемая при синдроме Лоу. Могут присутствовать все признаки синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони, в том числе и рахит, но отличительными симптомами являются нефрокальциноз и тубулярная протеинурия.

В лечении используют задерживающие кальций диуретики – тиазиды или амилорид, препараты витамина D при рахите. Для повышения растворимости солей кальция назначают

цитраты. Для коррекции гипокалиемии, усугубляемой тиазидами, используют препараты калия с предпочтением цитрата. У многих больных наблюдается прогрессирование снижения скорости клубочковой фильтрации.

Ренальная глюкозурия имеет главным образом аутосомно-доминантный тип наследования, связанный с мутацией гена *SLGT2* натрий-глюкозного транспортера 2-го типа, что ведет к снижению порога реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и появлению изолированной глюкозурии от 1 до 100 г/1,73 м² в сутки при отсутствии гипергликемии. Расстройство считается доброкачественным и не требует лечения.

В отличие от этого мутации гена *SLGT1* вызывают в младенчестве глюкозогалактозную мальабсорбцию, крайне редкое заболевание, сопровождаемое глюкозурией, кальциурией и нефрокальцинозом на фоне многократного водянистого стула. Для лечения из диеты исключают продукты, содержащие галактозу, минимизируют потребление глюкозы с заменой на фруктозу.

Тубулопатии петли Генле

Синдром Бартера — обобщающий термин для врожденных первичных петлевых сольтеряющих расстройств. Все известные варианты заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу и имеют общие клинические характеристики:

- почечную потерю солей;
- гипокалиемический метаболический алкалоз;
- нормотензивный гиперренинемический гиперальдостеронизм.

Поскольку натрий необходим для поддержания внутрисосудистого объема, важно, чтобы почти все его профильтровавшееся количество было реабсорбировано в почечных канальцах. Поэтому при синдромах Бартера и Гительмана вслед за потерей натрия активируются компенсаторные механизмы, направленные на поддержание внутрисосудистого объема и артериального давления. К ним относится активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гиперальдостеронизм), что усиливает дистальную реабсорбцию натрия в обмен на калий и протоны (H^+).

На основании генетических и патофизиологических особенностей выделяют три основных варианта синдрома Бартера.

1. *Антенатальный синдром Бартера* (аСБ) является наиболее тяжелым вариантом, ведущим к развитию полигидрамниона вследствие избыточной продукции мочи плодом и преждевременным родам. При аСБ функция фуросемид-чувствительного натрий хлоридного котранспортера NKCC2 в толстом восходя-

щем отделе петли Генле либо непосредственно, либо косвенно нарушена в результате мутаций в генах *NKCC2* (*SLC12A1*) или *ROMK1* (*KCNJ1*). В период новорожденности обычны критические состояния с дегидратацией, гипокалиемией, гипонатриемией, гипокалиемическим алкалозом, гипохлоремией и системными проявлениями в виде лихорадки, рвоты, диареи и задержки роста. Выраженная гиперкальциурия ведет к формированию нефрокальциноза, часто в течение всего нескольких недель. Генерализованные симптомы обусловлены повышенной системной и почечной продукцией простагландинов, и лечение индометацином, ингибитором синтеза простагландинов, является эффективным терапевтическим выбором.

2. *Антенатальный синдром Бартера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью.* Этот вариант вызван мутацией эссенциальной субъединицы (барттин, BSND) почечного хлоридного канала (ClC-Ka и Kb). Тугоухость наблюдается всегда, и потеря соли и жидкости даже более выражена, чем при дефектах в *NKCC2* или *ROMK*. Гиперкальциурия и нефрокальциноз наблюдаются редко. Пациенты с мутацией *BSND* имеют более высокий риск развития прогрессирующей почечной недостаточности в зависимости от типа мутации.

3. *Классический синдром Бартера* (кСБ). Молекулярным дефектом, приводящим к данной форме болезни, является мутация гена почечного хлоридного канала *CLCNKB*. Клинически выражены гипокалиемия и потеря солей, что приводит к мышечной слабости и снижению внутрисосудистого объема на первом году жизни с задержкой роста. Нефрокальциноз, полигидрамнион и преждевременные роды при кСБ наблюдаются редко.

Дифференцировать синдром Бартера приходится от избыточного применения диуретиков, а также потери солей при муковисцидозе, длительной рвоте и хлоридной диарее, при которых содержание натрия и калия в моче не повышено, хотя также развивается гипокалиемический гипохлоремический алкалоз.

Лечение синдрома Бартера в первую очередь требует регидратации физиологическим раствором или раствором Рингера* с последующим восполнением почечных потерь натрия и калия их хлористыми солями, вводимыми преимущественно перорально, причем хлорида калия может потребоваться от 1 до 3 г уже на первом году жизни. Для подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой и простагландиновой систем назначается индометацин в начальной дозе 1–2 мг/кг с последующим повышением до 2–3 мг/кг с тщательным наблюдением для недопущения язвенных осложнений со стороны ЖКТ.

В зависимости от подтипа болезни могут наблюдаться различные симптомы (табл. 4-12).

Таблица 4-12. Клинические признаки первичных сольтеряющих болезней с гипокалиемией

Признаки	Антенатальный синдром Бартера	Антенатальный синдром Бартера с тугоухостью	Классический синдром Бартера	Синдром Гительмана
Генный дефект	*SLC12A1* *KCNJ1*	*BSND*	*CLCNKB*	*SLC12A3*
Возраст развития симптомов	Антенатально	Антенатально	Варьирует	Детский и подростковый возраст
Полигидрамнион/недоношенность	Есть	Есть	Редко	Нет
Полиурия	Есть	Есть	Обычно есть	Нет
Остановка в развитии	Есть	Есть	Обычно есть	Нет
Отставание в росте	Есть	Есть	Обычно есть	Очень редко
Мышечные спазмы, тетания, слабость	Нет	Нет	Очень редко	Есть
Нефрокальциноз	Есть	Нет	Редко	Нет
Нейросенсорная тугоухость	Нет	Есть	Нет	Нет
Эпизоды дегидратации	Тяжелые	Тяжелые	Редко тяжелые	Легкие
Mg^{2+} в плазме крови	Нормальный	Нормальный или низкий	Нормальный или низкий	Низкий
Экскреция Ca^{2+} с мочой	Высокая	Транзиторно низкая или нормальная	Обычно нормальная	Низкая
Экскреция NaCl с мочой	Высокая	Очень высокая	Вариабельное повышение	Слегка повышена
Максимальная осмоляльность мочи	Изогипостенурия	Изогипостенурия	Обычно нормальная	Нормальная
Экскреция PGE2* с мочой	Высокая	Высокая	Часто повышена	Обычно нормальная

* PGE2 – простагландин E2.

Дистальные тубулопатии

Синдром Гительмана (СГ) — гипокальциурически-гипомагнеземический вариант тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом, наиболее частое наследственное сольтеряющее заболевание. СГ обусловлен мутациями в гене тиазидчувствительного хлоридного котранспортера NCCT (*SLC12A2*) дистального извитого канальца. Течение зобалевания в детском и подростковом возрасте часто бессимптомное. Частыми клиническими симптомами являются транзиторная мышечная слабость, карпопедальные спазмы, эпизоды тетанических судорог, боли в животе. В качестве раннего признака СГ может быть отмечена задержка роста, но это наблюдается нечасто.

Для лечения СГ необходимо назначение хлорида калия и хлорида магния или других его солей. Лечение должно быть пожизненным для предотвращения эпизодов тетанических судорог. Больным рекомендуется диета с высоким содержанием соли.

При гипокалиемических и гипомагнеземических болезнях отмечают повышенный риск удлинения интервала *Q–T*. Поэтому препараты, которые могут удлинять интервал *Q–T* (макролиды, вальпроаты и др.), следует назначать с повышенной осторожностью.

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз

Наиболее частые признаки дистального ренального тубулярного ацидоза (ДРТА) — задержка развития, рвота, анорексия и различной степени выраженности мышечная слабость, нередки гипокалиемия, нефрокальциноз, почечные камни и тугоухость. Поскольку кость является основным кислотным буфером в организме, хронический метаболический ацидоз любого происхождения оказывает выраженное действие на развивающегося ребенка, последствием чего оказываются задержка роста и рахит за счет костной резорбции. Таким образом, коррекция ацидоза необходима для восстановления роста.

ДРТА характеризуется гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вызванным снижением экскреции кислых валентностей (H^+) в дистальных канальцах. Это может быть следствием изолированных первичных нарушений при спорадических или наследственных (аутосомно-доминантных или рецессивных, иногда сочетающихся с нейросенсорной тугоухостью) формах заболевания. Первичный дефект поражает апикальную H^+-АТФазу (рецессивный тип с тугоухостью), базолатеральную H^+-,K^+-АТФазу (рецессивный тип) или базолатеральный HCO_3/Cl обменник (при доминантном типе). При всех трех

формах общей является неспособность снижать pH мочи ниже 6 при наличии спонтанного ацидоза.

Вторичный ДРТА может развиться на фоне течения таких почечных недугов, как нефрокальциноз, различные аутоиммунные болезни, или при воздействии токсинов либо препаратов, поражающих дистальный каналец или собирательные канальцы.

Лечение. Основной терапевтической целью является коррекция ацидоза. Она может быть достигнута назначением ощелачивающих препаратов в дозе, эквивалентной ежедневной продукции кислотных субстанций, обычно 1–3 ммоль/кг (в 1 мл 4,2% раствора бикарбоната натрия содержится 0,5 ммоль). Обычно это приводит к полной коррекции ацидоза, ликвидации ренальной остеопатии и гиперкальциурии. Потребность в витамине D возникает редко, только при выраженных костных поражениях, однако его следует применять с осторожностью, так как он может усилить гиперкальциурию. У маленьких детей потребность в замещении бикарбонатом может быть существенно выше (4–15 ммоль/кг в день). Нефрокальциноз и тугоухость персистируют или даже прогрессируют в ходе заболевания, и нефрокальциноз может сопровождаться продолжительной полиурией. С течением времени гипокалиемия корригируется использованием щелочей, однако в начале коррекции ацидоза она может нарастать. Это происходит за счет перемещения внеклеточного калия внутрь клеток при падении внутриклеточного H^+ в результате уменьшения ацидоза. Таким образом, перед коррекцией ацидоза возникает необходимость восполнения калия. Предпочтительно применение цитрата калия.

Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) характеризуется нечувствительностью канальцев к антидиуретическому гормону [аргинин-вазопрессин (АВП)], что приводит к выделению больших количеств разведенной мочи. Наиболее частой генетической формой является Х-сцепленная с мутацией в гене, кодирующем рецептор к АВП в клетках собирательных канальцев (V2R). Активируясь при связывании с вазопрессином, рецептор V2R вызывает повышение цАМФ. Это приводит к передвижению в сторону апикальной мембраны внутриклеточных везикул, содержащих водные каналы аквапорина 2 (AQ-2), что повышает проницаемость канальцев для воды. Некоторые мутации прерывают функцию рецепторов полностью, тогда как другие лишь снижают аффинность рецепторов к АВП, что сопровождается более легкими фенотипическими проявлениями (частичный ННД).

У женщин — носительниц мутации V2R в семье с НДИ болезнь обычно бессимптомна. Редко женщины из семей с Х-сцепленным НДИ имеют инактивированную копию Х-хромосому, что приводит к появлению симптомов заболевания болезни. В редких случаях НДИ может наследоваться по аутосомно-рецессивному типу. Нормальные аллели кодируют мутации в гене, кодирующем протеин аквапорин-2.

При полном и нелеченом НДИ осмолярность мочи обычно находится в пределах 50–100 мОсм/кг. Объем экскретируемой мочи зависит от осмотической нагрузки (осмотически активных веществ в питании), которая должна быть экскретирована почками. При обычной диете нагрузка почек составляет около 800 мОсм в день. При осмолярности мочи 50 мОсм/кг для экскреции осмотической нагрузки потребуется 10 л воды. Лишний грамм соли (по 17 ммоль натрия и хлорида каждого — 36 мОсм) в диете приведет к увеличению продукции мочи примерно на 700 мл.

У мальчиков начало болезни на первом году жизни проявляется полиурией, полидипсией с эпизодами гипернатриемической дегидратации с гиперосмолальностью плазмы, рвотой, лихорадкой, раздражительностью и запорами. Возникновение отмечается задержка развития (больные заинтересованы только в питье, но не в еде). Выраженная полиурия может привести к развитию гидронефроза, а тяжелая дегидратация — к кортикальному некрозу.

У девочек болезнь дебютирует в более позднем возрасте легкими симптомами или остается бессимптомной. Редко наблюдаются достаточно выраженные симптомы (при Х-инактивации).

Описаны случаи приобретенного НДИ вследствие применения препаратов лития.

Дифференциальная диагностика проводится с центральным НД (чувствительным к вазопрессину), первичной полидипсией и полиурией, вторичной по отношению к уремии. Наиболее значимы точный общий и семейный анамнезы (особенно в отношении матерей).

Наряду с исследованием электролитов и осмолярности могут потребоваться тест с водной депривацией и тест с ДДАВП, десмопрессином. Никогда не следует проводить тест с водной депривацией при гипернатриемии и/или повышенной осмолярности плазмы крови. В этой ситуации, а также в ряде случаев и у младенцев достаточно парного анализа осмолярности мочи и плазмы крови. Тест с ДДАВП может быть проведен, если есть сомнения, является НД центральным или нефрогенным. Ребенок должен быть способным сконцентрировать мочу до >600 мОсм/кг, что говорит в пользу центрального несахар-

ного диабета. Если в ходе теста развиваются гиперосмолярность и гипернатриемия, исследование прекращают и делается вывод о наличии ННД.

Лечение ННД должно включать диетические ограничения натрия и белка для снижения осмотической нагрузки, адекватное восполнение воды и калорийное питание. Воду дают каждые 1–2 ч и не менее 2–3 раз ночью. В критических ситуациях регидратация проводится 5% раствором глюкозы.

Назначают гидрохлоротиазид* 1–2 мг/кг в сутки или другой тиазидный диуретик. Изначально он снижает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах, что ведет к повышению его экскреции и снижению внутрисосудистого объема. Вслед за этим повышается реабсорбция натрия и воды в проксимальных извитых канальцах и снижается их доставка к дистальным отделам, где и локализован патологический дефект. Следует следить за возможным развитием гипокалиемии и использовать препараты калия только при необходимости, так как они создают дополнительную осмотическую нагрузку. Иногда в сочетании с гидрохлоротиазидом может быть использован калийсберегающий диуретик амилорид в дозе 0,3 мг/кг в сутки.

При неэффективности диеты и тиазидов назначают индометацин 0,75–2,0 мг/кг в сутки в 2–3 приема для ингибиции синтеза простагландинов, оказывающих в дистальных отделах эффект, противоположный действию АДГ, под контролем возможных гастроинтестинальных побочных эффектов.

Псевдогипоальдостеронизм (ПГА) представлен гетерогенной группой клинических форм, возникающих вследствие неспособности альдостерона осуществлять свои основные физиологические эффекты по обеспечению экскреции ионов калия и водорода. Исходя из этого ПГА характеризуется тремя основными признаками:

- гиперкалиемией;
- метаболическим ацидозом;
- повышенным уровнем альдостерона плазмы крови.

Только при II типе (синдром Гордона) наблюдается артериальная гипертензия. Типы ПГА представлены в табл. 4-13.

Лечение. При I типе ПГА иногда требуется восполнение хлорида натрия в дозах до 50 ммоль/кг в сутки. Адекватное восполнение натрия восстанавливает циркулирующий объем и повышает экскрецию калия с мочой.

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) — крайне редкое расстройство с ранним развитием артериальной гипертензии, сопровождаемой гипокалиемией с низкими уровнями активности ренина плазмы крови и альдостерона. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутацией генов

Таблица 4-13. Псевдогипоальдостеронизм

Тип	Наследование	Клинические и биохимические признаки	Лечение	Молекулярная генетика
I	АР	Почечные: потеря соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение АП и АРП. Легкие: затруднение дыхания, кашель и одышка. Na^+ и Cl^- повышены в поте, слюне, кале	Пожизненное назначение соли	Мутации в трех генах, кодирующих субъединицы эпителиального натриевого канала (ENaC)
	АД	Почечные: потеря соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение АП и АРП	Восполнение соли. Спонтанная ремиссия со временем	Мутации гена, кодирующего минералокортикоидный рецептор
II	АД	Синдром Гордона. Гиперкалиемия, гипертензия, гиперхлоремический ацидоз, нормальный АП, низкая АРП	Тиазиды	По крайней мере, 3 субтипа: WNK4, WNK1 и др.
III	Приобретенный	Гиперкалиемия, ацидоз, повышение АП и АРП, снижение СКФ	—	Вторично к обструктивным уропатиям, серповидно-клеточной и свинцовой нефропатии, амилоидозу, тяжелому пиелонефриту

Примечание. АР — аутосомно-рецессивный; АД — аутосомно-доминантный; АП — альдостерон плазмы; АРП — активность ренина плазмы.

SCNN1B и *SCNN1G*, кодирующих эпителиальный натриевый канал (ENaC), участвующий в реабсорбции натрия в дистальном канальце. Дисфункция эпителиального натриевого канала приводит к увеличению реабсорбции натрия, не зависящей от альдостерона, секреции калия и гипертензии. Вторично к гипокалиемии развивается метаболический алкалоз. При этом увеличение внутрисосудистого объема ведет к подавлению ренина и альдостерона, хотя клинически ситуация сходна с гиперальдостеронизмом.

Лечение заключается в ограничении потребления соли и назначении калийсберегающих диуретиков – амилорида и триамтерена. Спиронолактон неэффективен, равно как и основные группы антигипертензивных препаратов.

4.8. Острое почечное повреждение

К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко

Острое почечное повреждение (ОПП) – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек, от минимальных изменений почечной функции до ее полной потери. Важность изучения и совершенствования лечения ОПП определяется:

- значительной опасностью синдрома;
- высокой частотой и разнообразием причин развития;
- реальной возможностью частичного или полного восстановления почечной функции с сохранением работоспособности и качества жизни больного при своевременной диагностике и грамотном лечении.

Для определения ОПП в последние годы применялись две сходные классификации, основанные на уровне креатинина сыворотки крови и величины диуреза (RIFLE и AKIN). Международной организацией по улучшению исходов лечения почечных болезней (KDIGO) в 2012 г. предложено единое определение, включающее присутствие любого из следующих признаков: увеличение креатинина сыворотки крови ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч, или увеличение креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения, или диурез <0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Тяжесть ОПП по KDIGO предлагается оценивать по классификации, представленной в табл. 4-14.

На протяжении XIX и XX вв. ОПП имело различные обозначения и определения: почечная ишурия, острая болезнь Брайта, военный нефрит, острый канальцевый некроз, острая почечная недостаточность (ОПН). Несмотря на широкое распространение термина ОПН, ее точного общепризнанного определения

на основе каких-либо биохимических стандартов не существовало, под ОПН понимали самые различные состояния.

Таблица 4-14. Классификация тяжести острого почечного повреждения

Степень тяжести	Креатинин сыворотки крови	Диурез
I	Повышение в 1,5–1,9 раза от исходного или увеличение на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг в час в течение 6–12 ч
II	Повышение в 2,0–2,9 раза от исходного	<0,5 мл/кг в час в течение ≥12 ч
III	Повышение в 3 раза от исходного, или увеличение до ≥4 мг/дл (≥ 353,6 мкмоль/л), или начало почечной заместительной терапии, или у больных моложе 18 лет снижение сСКФ* менее 35 мл/мин на 1,73 м²	<0,3 мл/кг в час в течение ≥24 ч или анурия в течение ≥12 ч

*сСКФ — сбалансированная скорость клубочковой фильтрации.

ОПП по предлагаемой классификации представляет собой более широкое понятие, чем ОПН, отражающая и менее тяжелые состояния. В соответствии с такой позицией следует фокусировать внимание на всем спектре острых поражений почечной функции.

Классификация KDIGO, как, впрочем, RIFLE и AKIN, с позиций специалиста, занимающегося лечением острых поражений почек, конечно, не может считаться идеальной. Оценка больного в соответствии с этой классификацией настораживает врача, помогает вовремя диагностировать ОПП, даже в случае неолигурической формы. Она может иметь неплохое прогностическое значение. В то же время классификация ОПП не позволяет учитывать причины возникновения почечного повреждения и соответственно не помогает наметить профилактическую и лечебную тактику, не принимает во внимание индивидуальные особенности больного, влияющие на основополагающие параметры оценки тяжести поражения, стадийности течения самого поражения, что делает ее бесполезной в стадии полиурии, и, наконец, она не помогает в выборе терапии. Следовательно такая классификация не может отменить или заменить более специфические клинические классификации и предназначена не столько для квалифицированных нефрологов или реаниматологов, постоянно занимающихся лечением больных с острой почечной патологией, а, скорее,

для врачей других специальностей, встречающихся с ОПП не ежедневно, и от которых в большей степени зависит, как рано поражение будет выявлено. Естественно, именно от того, хорошо ли знакомы врачи с классификацией и имеют ли возможность исследовать ее критерии, будет зависеть, проявятся ли ее положительные стороны.

Причины повреждения почек с развитием ОПП могут быть различными. Наиболее частыми считаются нарушения перфузии почек вследствие гиповолемии, снижения сердечного выброса или нарушения внутрипочечного кровообращения. В основе гиповолемий, ведущих к снижению почечной перфузии, могут быть значительная кровопотеря, обширные ожоги, быстрая потеря натрия гастроинтестинального генеза (рвота, диарея, длительный желудочный или билиарный дренаж, излишнее применение диуретиков, повышенное потоотделение).

Выраженная гиповолемия может возникнуть при перемещении жидкости в «третье пространство» при панкреатите, перитоните, парезе кишечника, асците, нефротическом синдроме, нарушении питания. Относительная гиповолемия сопровождает периферическую вазодилатацию при септическом, анафилактическом шоке, лечении интерлейкинами 1 и 2 или интерфероном, избыточном эффекте вазодилататоров и действии некоторых анестетиков.

Перфузия почек может снижаться в случаях существенного уменьшения сердечного выброса при застойной сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, гемоперикарде, массивной легочной эмболии и ИВЛ с высоким положительным давлением на выдохе. Нарушения перфузии имеют значение при остром гломерулонефрите, васкулитах с поражением почечных сосудов, двустороннем тромбозе и эмболии почечных сосудов, острых нарушениях почечного кровообращения нетромботического происхождения (в связи с повышением давления в мочевыводящей системе). Ингибиторы простагландинов, такие как нестероидные противовоспалительные средства, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при применении в больших дозах могут вмешиваться в почечное кровообращение, существенно снижая СКФ.

Механизмы, ответственные за гемодинамические нарушения при ОПП, включают повышение интраренальной активности вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров. К основным сосудосуживающим субстанциям относят ангиотензин II, эндотелин, тромбоксан, аденозин, лейкотриены и тромбоцитактивирующий фактор. Основные сосудорасширяющие вещества представлены простагландином I_2 (простациклин)

и эндотелиальным оксидом азота. Дисбала
вазоактивных гормонов, вазоконстрикция
стирующей внутрипочечной гипоксии, усу
цевое повреждение и увеличивающей длит

В генезе ОПП определенное значение м
и рабдомиолиз. Развитие гемолиза бывает
механическим повреждением при экстрак
ляции, трансфузионными реакциями и ос
вым ударом, ожогами, отравлениями некот
веществами (анилин, глицерин, бензин, фе
сами насекомых. Основными причинами р
ются мышечные повреждения, в том числе
го раздавливания тканей, диабетический
гиперкалиемия, гипер- или гипонатриеми
тяжелый гипотиреоз, гипертермия, инфек
гиперосмолярная кома, некоторые токси
ленгликоль, окись углерода, хлористая рт
препараты (фибраты, статины, опиоиды, а
врожденные заболевания (мышечная дист
Ардла, дефицит карнитина).

В механизмах повреждения почек суще
мают ятрогении, и прежде всего бесконт
антибиотиков некоторых типов, наприм
и цефалоспоринов I–II поколения с непроизв
рованным превышением дозы. Нередко клин
что нефротоксичность антибиотиков возрас
ном использовании больших доз салуретик
нефротоксичность метоксифлурана (ингала
рая иногда проявляется при проведении нар
на фоне исходной нефропатии. К ятрогени
и гемотрансфузионные конфликты. Приме
декстрана, особенно низкомолекулярного,
дегидратации может привести к развитию о
нередко эволюционирующего в ОПП.

Несмотря на многочисленность этиол
в общем плане ОПП характеризуется в
или большинства нефронов поддерживать
ме больного. Это выражается главным об

- в задержке и существенном изменени
в организме (гидремия, гипергидрата
- электролитных расстройствах (гипер
калиемия, гипокальциемия и, нередк
- преобладании катаболических про
немия, резистентная лечению); в н
метаболитов, креатинина, мочевин
продуктов азотистого обмена и поли

- ретенции в организме нелетучих органических кислот, сульфатов и фосфатов (метаболический ацидоз);
- быстропрогрессирующей анемии вследствие интоксикации и снижения продукции эритроцитов.

В менее выраженных проявлениях ОПП представляет собой нефропатию, тяжесть которой определяется не только обычными лабораторными тестами качественного и морфологического состава мочи, но и исследованием парциальных функций почек: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, клиренса осмотически свободной воды и почечного плазмотока. Резкое снижение клубочковой фильтрации (менее 25 мл/мин), канальцевой реабсорбции (менее 90–95%), значительное падение почечного плазмотока (менее 150 мл/мин) свидетельствуют о тяжелой нефропатии независимо от ее происхождения.

В соответствии с уровнем первичного поражения основными причинами развития ОПП считают преренальные, ренальные и постренальные факторы. *Преренальные* факторы, приводящие к нарушению кровоснабжения почек, обусловлены первичным снижением сердечного выброса, уменьшением объема циркулирующей крови или перераспределением объема внеклеточной жидкости. *Ренальные* причины связаны с поражением канальцевого аппарата (острый канальцевый некроз), сосудов почки (васкулит), интерстициального пространства (острый интерстициальный нефрит), клубочкового аппарата (острый и быстропрогрессирующий гломерулонефрит). К *постренальному* ОПП приводит обструкция мочевыводящих путей на уровне мочеточников, мочевого пузыря или уретры.

Классификация ОПП в многотомном атласе «Почка» под редакцией R.W. Schrier (2000) представлена следующим образом.

- Преренальная.
- Постренальная.
- Ренальная.
  - Гломерулонефрит.
  - Васкулит.
  - Интерстициальный нефрит.
  - Острый канальцевый некроз:
    - ишемический;
    - токсический;
    - пигментный.

Как следует из данной классификации, поражение различных структурных компонентов почки может привести к острому нарушению почечной функции, однако встречаемость этих вариантов различна. По данным F. Liano, J. Pascual (1995), чаще всего ОПП встречаются у больных с острым каналь-

цевым некрозом (44%), преренальным поражением (23%), ОПН на фоне ХПН (14%) и с постренальным повреждением (11%). На ОПП вследствие гломерулонефрита, интерстициального нефрита и васкулита приходится только около 8% случаев. Диагностика вариантов ОПП имеет большое значение для оценки прогноза почечной функции больных, переживших ОПП. Так, через 1 год после эпизода ОПП при остром канальцевом некрозе необратимые изменения наблюдаются в 4% случаев, при остром интерстициальном нефрите – в 24%, а при гломерулонефрите – в 60% случаев.

Почечное повреждение различного происхождения имеет свои особенности течения, однако знание причин возникновения и клинической картины позволяет в большинстве случаев не пропустить эту патологию. К типичным клиническим проявлениям ОПП относятся:

- нарушения мочевыделения – олигурия или анурия;
- слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна, аппетита;
- бледность, иногда желтоватое урохромное окрашивание кожи, склер, периферические и полостные отеки, типичный мочевой запах;
- дыхательные нарушения – гипервентиляция, икота, в тяжелых случаях отек легких;
- сердечно-сосудистые проявления – артериальная гипертензия, признаки сердечной недостаточности, перикардит, вплоть до тампонады перикарда;
- желудочно-кишечные нарушения – анорексия, тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит, желудочно-кишечные кровотечения;
- центральные нарушения – эйфория, заторможенность, более глубокие нарушения сознания, вплоть до уремической комы.

Не все клинические симптомы могут проявляться в равной степени у больных с ОПП. Так, присутствие олигоанурии зависит от числа пораженных нефронов; при отсутствии анурии симптомы, определяемые гипергидратацией и гидремией, могут не выявляться; симптомы, определяемые уровнем интоксикации и анемии, зависят от выраженности этих составляющих и индивидуальной толерантности больного.

Обычно подозрение на ОПП возникает при снижении у больного диуреза и появлении азотемии – нарастании уровня мочевины (общего азота мочевины, остаточного азота) и креатинина. Увеличение этих параметров не всегда равномерно: так, превалирование нарастания уровня мочевины наблюдается при высоком поступлении белка, гиперкатаболизме, лихорадке,

сепсисе, применении глюкокортикоидов или тетрациклинов. Прирост креатинина превалирует при вынужденном голодании, сопутствующем прогрессирующем заболевании печени, рабдомиолизе, применении циметидина, триметаприма.

Алгоритм диагностики ОПП представлен следующим образом.

- При наличии почечной недостаточности — дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.
- Подтверждение наличия олигоанурии: исключение обструкции мочевыводящих путей и преренальной олигоанурии.
- Исключение гепаторенального синдрома.
- Диагностика или исключение почечного заболевания, приведшего к ОПП (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит).
- Исключение нарушения кровоснабжения почек (тромботическая или эмболическая окклюзия почечных сосудов).
- Определение степени выраженности ОПП.

Прежде всего необходимо проведение дифференциальной диагностики ХБП. Следующие анамнестические данные имеют первостепенное значение: регистрированные ранее повышение уровня сывороточного креатинина, никтурия, полиурия, гематурия, отеки; присутствие ранее симптомов уремии — зуда, нейропатии, а также гастрита, перикардита; наличие предрасполагающего заболевания — гипертонической болезни, поликистоза, пиелонефрита, гломерулонефрита, сахарного диабета. Из объективных данных наиболее информативны двустороннее уменьшение размеров почек, почечная остеодистрофия, кератопатия, кальцификация конъюнктивы, наличие карбамилированного гемоглобина. Менее информативны показатели, достаточно быстро появляющиеся и при ОПП: гипокальциемия, гиперфосфатемия, анемия.

Для подтверждения анурии и исключения постренального ОПП собирают урологический анамнез, обращая внимание на эпизоды гематурии, почечной колики, гипертрофию предстательной железы, оперативные вмешательства на забрюшинном пространстве и в малом тазу. После клинического обследования мочевого пузыря и гениталий необходимо УЗИ для выявления расширения мочевыводящей системы, а иногда и КТ для исследования таза и забрюшинного пространства. При подозрении на обструкцию мочеточников иногда проводят цистоскопию с ретроградной уретерографией.

Для исключения преренального ОПП изучают возможные причины его развития, которые включают:

- заболевания, приводящие к первичному снижению сердечного выброса, как острые (инфаркт миокарда, травмы,

аритмии, злокачественная гипертензия, острый эндокардит), так и хронические (поражения клапанов сердца, миокардиопатии);
- состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови, — кровопотеря, потери жидкости через желудочно-кишечный тракт, почечные потери;
- перераспределение внеклеточной жидкости при гипоальбуминемии, перитоните, панкреатите, ожогах, компрессионной травме.

Преренальное ОПП при неадекватной терапии неизбежно переходит в острый канальцевый некроз, от которого отличается дегидратацией, невысокой скоростью прироста сывороточного креатинина (не более 25 мкмоль/л в сутки), нормальным мочевым осадком, нормальной концентрацией натрия мочи, неизмененными концентрационными индексами. Лечение преренальной ОПН заключается в адекватной инфузионной терапии сбалансированными растворами под контролем центрального венозного давления, применении сосудорасширяющих, антиагрегантных препаратов, коррекции кислотно-щелочного равновесия, применении диуретиков.

Гепаторенальный синдром характеризуется одновременным поражением печени и почек, при этом определяющим тяжесть состояния и исход является поражение печени. Дифференциальная диагностика базируется на клинических признаках печеночной недостаточности, оценке функциональных проб печени, активности внутриклеточных ферментов при нормальном мочевом осадке, нормальной концентрации натрия мочи, неизмененных концентрационных индексах.

При исключении всех вышеупомянутых причин ОПП врач приходит к выводу, что у больного ренальная форма ОПП. Следующим этапом необходимо дифференцировать субстрат почечного поражения.

При диагностике острого гломерулярного процесса как причины ОПП учитывают недавно перенесенные инфекции, внезапное начало отеков, нарушение дыхания, системные проявления, характерные для системной красной волчанки, гранулематоза Вегенера, синдрома Гудпасчера. В клинической картине превалируют гипертензия, отеки, кожные высыпания, артропатии, легочные проявления, признаки бактериального эндокардита или висцерального абсцесса. Исследования выявляют гематурию, протеинурию, эритроцитарные, пигментированные, лейкоцитарные цилиндры, серологическое или микробиологическое подтверждение недавней инфекции, подтверждение иммунного процесса (низкий комплемент, криоглобулинемия, антиядерные антитела, анти-ДНК антите-

ла, ревматоидный фактор, антитела к базальной клубочковой мембране, антинейтрофильные цитоплазменные антитела). Информативно морфологическое исследование почечного биоптата.

ОПП вследствие сосудистых поражений наблюдается при мультисистемных заболеваниях, лекарственных аллергиях и в зависимости от формы исходного заболевания характеризуется выраженной гипертензией, предсердными фибрилляциями, признаками системной склеродермии, пальпируемой пурпурой, признаками аневризмы брюшной аорты, ослабления периферического пульса, трофическими нарушениями в пальцах стоп, сосудистыми кровоизлияниями, признаками бактериального эндокардита. Лабораторные тесты могут выявлять тромбоцитопению, микроангиопатический гемолиз, коагулопатию, гематурию и малую протеинурию, положительные тесты на гепатит-ассоциированные антигены. Могут наблюдаться нарушения кровообращения при сканировании, допплерографии, почечной ангиографии.

Интерстициальный нефрит может стать причиной ОПП при применении ряда медикаментов, выраженном пиелонефрите или системной инфекции. Основными клиническими признаками при этом бывают лихорадка, кожные высыпания, боли в спине и пояснице. Характерны эозинофилия, изменения в анализе мочи: лейкоциты или клеточные цилиндры, эозинофилы, эозинофильные цилиндры, малая протеинурия, иногда гематурия. На сканограмме — поглощение галлия или индия. Показательна нефробиопсия.

При отсутствии данных о сосудистом, клубочковом или интерстициальном поражении ставится диагноз острого канальцевого некроза. Для этого состояния характерны азотемия, дисэлектролитемия, выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия и анемия. Олигурия любого происхождения ведет к задержке иона калия в организме и формированию гиперкалиемии (концентрация иона калия в сыворотке крови превышает 5,6 ммоль/л). Дисэлектролитемия почечного происхождения может характеризоваться, кроме того, гипермагниемией, гиперфосфатемией и гипокальциемией. При хлорипривной нефропатии одновременно с азотемией оказывается предельно сниженной концентрация иона хлора (до 55–60 ммоль/л плазмы вместо нижнего уровня 96 ммоль/л).

Исследование мочи выявляет снижение относительной плотности (менее 1010), резко кислый характер мочи, протеинурию, цилиндрурию (гиалиновые цилиндры, зернистые и клеточные конгломераты), клетки эпителия почечных канальцев. В качестве критериев почечной функции опираются на исследование

состояния гомеостатических возможностей почек по концентрации в крови и моче основных показателей, характеризующих эти функции, если пробы взяты примерно в одно и то же время. Достаточно просто это обеспечивается определением концентрационных индексов по соотношению моча/плазма (U/P), а также концентрации ионов натрия и калия в той же пробе мочи с определением соотношения Na/K мочи (табл. 4-15).

Таблица 4-15. Индексы острого почечного повреждения

Показатели	Норма	ОПП
U/P по креатинину (КИК)	40	<20
U/P по мочевине (КИМ)	20	<10
U/P по осмоляльности (КИО)	2,0–2,5	<1,2
U/P по молекулам средней массы	1,5–1,8	<1,2
U/P по натрию (КИН)	0,12	>0,3
Натрий мочи	10	>30
Na/K мочи	< 1,5	>2,8

Существуют и производные показатели, например индекс почечной недостаточности (ИПН – RFI), определяемый как отношение натрия мочи к КИК (Handa S.P., Morrin P.A.F., 1967). При сохраненной функции, несмотря на предполагаемый экстраренальный характер олигурии, этот индекс менее 0,15, при отчетливой почечной несостоятельности может достигать 4. Наиболее информативным производным показателем поражения почки является фракционная экскреция натрия, которая может рассматриваться как отношение КИН к КИК:

$$FE_{Na} = (U_{Na} / P_{Na}) \times (P_{Cr} / U_{Cr}) \times 100,$$

где FE_{Na} – фракционная экскреция натрия, %; U_{Na} – натрий мочи, P_{Na} – натрий плазмы; P_{Cr} – креатинин плазмы; U_{Cr} – креатинин мочи.

В норме, по данным C.H. Espaniel и A.W. Gregory (1980), этот показатель ниже 1%. При остром канальцевом некрозе FE_{Na} повышается, составляя в среднем 3,5% при олигурической стадии ОПН и снижаясь до 2,3% при восстановлении диуреза на фоне канальцевого некроза.

Профилактика прогрессирования ОПП у большинства больных с нефропатической агрессией определяется возможностью быстро снять воздействие экстраренальных факторов, ведущих к повреждению нефронов. Необходимы быстрая инфузионная регидратация, снятие сосудистого спазма, вплоть до применения малых, «почечных», доз дофамина*, нормализация гемореоло-

гии и восстановление эффективной производительности сердца, снятие действия источника эндогенной интоксикации (подавление избыточной активности панкреатической экскреции и ферментемии, дренирование очага гнойной инфекции, вскрытие влагалищ ишемизированных скелетных мышц). Значение имеет ранняя активная детоксикация за счет стимуляции эндогенных детоксикационных механизмов.

Клинические проявления почечной несостоятельности динамичны и во многом определяются характером первичного повреждения и стадией морфологической реституции почечной паренхимы. Для классического варианта ОПП наиболее очерчены:

- стадия олигоанурии, в которой проявления ОПП на гомеостатическом уровне наиболее выражены;
- стадия восстановления диуреза, в которой анурия может смениться полиурией;
- стадия восстановления парциальных функций почек, длительность которой определяется глубиной начального повреждения почек и интенсивностью поддерживающих ее факторов, например инфекции.

Наряду с классическими клиническими и лабораторными критериями степень тяжести ОПП оценивается по двум простейшим параметрам: длительности стадии олигоанурии и суточному приросту мочевины плазмы. При этом при длительности периода олигоанурии до 5 сут и приросте мочевины до 3 ммоль/л ОПП считается умеренным по степени тяжести, соответственно при 5–8 сут и 3–7 ммоль/л — значительным, более 8 сут и 7 ммоль/л — предельным.

Консервативная терапия может быть показана при неолигоурическом, или умеренном, ОПП и проводится в соответствии со следующими принципами.

- Строгий водный режим, исключение белок- и калийсодержащих продуктов и растворов.
- Парентеральная коррекция почечного ацидоза.
- Адекватное питание, при вынужденном голодании — парентеральное питание энергетическими, аминокислотными и кетокислотными растворами.
- Протекторы слизистой оболочки желудка.
- Купирование судорожного синдрома.
- Стимулирование внепочечных систем детоксикации:
  - ◇ желудочный лаваж;
  - ◇ очистительные клизмы, сорбционно-кишечный диализ;
  - ◇ слабительные средства;
  - ◇ энтеросорбция.

Медикаментозная терапия диуретиками, допамином и другими сосудорасширяющими препаратами, факторами роста

и антиапоптозными средствами не показала эффекта в контролируемых исследованиях и в настоящее не рекомендована для лечения ОПП.

Заместительная почечная терапия ОПП считается основой лечения значительного, или предельного, по тяжести ОПП, она позволяет корригировать гиперкалиемию, уменьшить гипергидратацию, метаболический ацидоз, легочные изменения, ликвидировать проявления уремического перикардита, снять проявления уремической интоксикации и уремической энтеропатии. Активное лечение позволяет расширить водный и пищевой режим, проводить адекватную инфузионно-трансфузионную терапию, свободно назначать антибиотики. Продолжительность заместительной экстракорпоральной терапии зависит от выраженности расстройств гомеостаза, длительности периода восстановления моче-, азотовыделительной функции почек и обычно составляет от 1 до 4–6 нед.

При определении показаний к замещению почечной функции при ОПП и метода ее проведения оцениваются продолжительность олигоанурии, выраженность гипергидратации (периферические, полостные отеки, водяное легкое), особенности дизэлектролитемии и азотемии, наличие эрозивных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В немедленном замещении почечных функций нуждаются больные, имеющие следующие клинические и лабораторные показатели (критические показатели):

- олигоанурия в течение более 3 сут;
- развивающийся отек легкого или головного мозга;
- выраженный уремический синдром;
- гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л плазмы крови;
- концентрация мочевины плазмы 50 ммоль/л с приростом более 5 ммоль/л в сутки;
- снижение уровня стандартного бикарбоната (SB) до 8–10 ммоль/л плазмы или дефицит буферных оснований крови (BE) более 14–16 ммоль/л;
- концентрационный индекс мочевины в пределах 2,0–3,5; концентрация натрия в суточной моче более 30 ммоль/л; индекс почечной недостаточности (RFI) более 8,5; фракционная экскреция натрия (FE_{Na}) более 8,5%.

Минимальная доза детоксикационной составляющей заместительной терапии должна составлять около 10% нормальной клубочковой фильтрации, т.е. в расчете на клиренс креатинина 17 л/день или 12 мл/мин. Рекомендации KDIGO (2012) определяют минимальную недельную дозу диализа как eKt/V ≥3,9.

Методы заместительной терапии ОПП подразделяют на экстракорпоральные: прерывистые, продолжительные, продленные и интракорпоральные: ручной и аппаратный перитонеальный

диализ. Прерывистые методы проводятся ежедневно по 2–4 ч. К ним относят гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиафильтрацию, чаще всего применяют прерывистый (острый) гемодиализ; преимуществ перед ним других прерывистых методов не установлено. Особенностью прерывистых методов является высокая скорость выведения токсичных веществ и жидкости. Длительные методы, проводимые практически круглосуточно в течение нескольких дней или даже недель, представлены продолжительной вено-венозной (артериовенозной) гемофильтрацией, продолжительным вено-венозным (артериовенозным) гемодиализом, продолжительной вено-венозной (артериовенозной) гемодиафильтрацией, медленной продолжительной вено-венозной (артериовенозной) ультрафильтрацией. Продолжительные методы, уступая прерывистым в скорости, обеспечивают медленное, но постоянное поддержание гомеостаза без значительных колебаний гидратации и токсемии. Наиболее часто применяют продолжительную вено-венозную гемофильтрацию или гемодиафильтрацию. Продленные методы: поддерживающий низкоэффективный диализ, продленный высокопоточный диализ и др. – имеют сходную с непрерывными интенсивность, но меньший стрессорный эффект и проводятся по 8–12 ч/сут.

Перитонеальный диализ в сравнении с другими продолжительными методами диализной терапии ОПП отличается простотой, доступностью, отсутствием необходимости поддерживать искусственную гемофилию. К недостаткам его можно отнести сравнительно невысокие клиренсы токсинов и ультрафильтрации [что вполне преодолимо интенсификацией процедуры и применением аппаратного (циклерного) перитонеального диализа], а также опасность инфекционных осложнений, малоподвижность больного, круглосуточную работу квалифицированного персонала.

Преимущества и недостатки методов заместительной почечной терапии ОПП по KDIGO (2012) представлены в табл. 4-16.

Исходя из изложенного, а также с позиций стабильности клинического состояния больного с ОПН можно предложить принципы выбора терапии при ОПП, обобщенные в табл. 4-17.

4.9. Хроническая почечная недостаточность

В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов, И.М. Кутырина

Определение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – синдром, возникающий вследствие необратимого прогрессирующего снижения функций почек, обусловленного уменьшением

Таблица 4-16. Технические особенности методов лечения острого почечного повреждения

Метод	Потенциальные показания при ОПП	Преимущества	Недостатки
Прерывистый гемодиализ	Гемодинамически стабильные больные	Быстрое удаление токсинов и низкомолекулярных субстанций. Ежедневные перерывы для проведения диагностических и лечебных процедур. Низкая доза антикоагулянтов. Дешевле продолжительных процедур	Гипотензия при быстром выведении жидкости. Риск развития синдрома нарушенного равновесия. Технические сложности
Продолжительные методы	Гемодинамически нестабильные больные. Риск повышения внутричерепного давления	Постоянное выведение токсинов. Гемодинамическая стабильность. Легкий контроль гидробаланса. Стабильное внутричерепное давление. Удобная аппаратура	Медленное выведение токсинов. Пролонгированная антикоагуляция. Малоподвижность больного. Гипотермия. Высокая стоимость
Медленный низкоэффективный диализ	Гемодинамически нестабильные больные	Замедленное выведение жидкости и токсинов. Гемодинамическая стабильность. Ежедневные перерывы для проведения диагностических и лечебных процедур. Низкая доза антикоагулянтов	Замедленное выведение токсинов. Технические сложности
Перитонеальный диализ	Гемодинамически нестабильные больные. Коагулопатия.	Техническая простота. Гемодинамическая стабильность. Нет антикоагуляции.	Низкая эффективность у больных с гиперкатаболизмом. Потери белка.

Окончание табл. 4-16

Метод	Потенциальные показания при ОПП	Преимущества	Недостатки
	Проблема сосудистого доступа. Риск повышения внутричерепного давления. Недоступность других методов	Нет сосудистого доступа. Низкая стоимость. Постепенное выведение токсинов	Неконтролируемость скорости выведения жидкости. Риск перитонита. Гипергликемия. Требование интактности брюшной полости. Возможность нарушения движений диафрагмы и респираторных проблем

Таблица 4-17. Принципы выбора терапии острого почечного повреждения

Вариант течения ОПП	Вариант терапии
Изолированная ОПН умеренной степени тяжести без критических симптомов	Консервативная
Критические симптомы при любой степени тяжести ОПП, ОПП выраженной, или предельной, степени тяжести	Активная заместительная
Стабильное состояние при изолированном ОПП, предельная гиперкалиемия или отечный синдром как основные показания для диализа	Прерывистые перфузии
ОПП в составе СПОН; ОПП на фоне гемодинамической нестабильности, состояния после кардиохирургического вмешательства, недавно перенесенного инфаркта миокарда, сепсиса, необходимости введения больших объемов жидкости	Продолжительные или продленные перфузии
ОПП на фоне коагулопатии, опасности кровотечения, проблем с сосудистым доступом, ОПП у детей	Перитонеальный диализ

массы их функционирующей паренхимы, характеризуется сдвигом регулируемых почками параметров гомеостаза с сопутствующими расстройствами метаболизма и развитием патологии ряда органов и систем.

Вследствие значительного повреждения гомеостатических почечных функций почек развиваются азотемия, дисэлектролитемия, гиперволемия/гипергидратация и ацидоз/ацидемия. Нарушения эндокринных функций приводят к анемии и вторичному гиперпаратиреозу, а также способствуют развитию артериальной гипертензии, присущей большинству заболеваний почек и часто предшествующей азотемии.

Синонимы, терминология, классификация

Термином «ХПН» в отечественной литературе традиционно обозначают широкий спектр снижения функций почек — от легкой гиперазотемии (соответствует ХБП стадии 3) до терминальной стадии болезни, когда продление жизни больного возможно лишь благодаря применению ЗПТ (диализ, трансплантация почки). В нашей стране последнюю стадию обозначают термином «терминальная ХПН», в зарубежной литературе используют термин «конечная стадия заболевания почек» (end stage renal disease).

В англоязычной литературе для обозначения ХПН существует еще два термина. Renal insufficiency — более соответствует русскому термину «почечная недостаточность». Этот термин, как правило, применяют для обозначения додиализного этапа ХПН. Renal failure — в точном переводе может означать «несостоятельность почек». Это понятие чаще используют в случаях предтерминальной или терминальной ХПН, т.е. это синоним термина «конечная стадия заболевания почек» (end stage renal disease).

Соответственно классификации KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative — Инициативная группа по изучению положения людей с заболеванием почек), все шире распространяющейся в мировой нефрологической практике, ХПН может быть обозначена как: ХБП стадии 3 при снижении СКФ до 30–59 мл/мин; ХБП стадии 4 при СКФ 15–29 мл/мин; ХБП стадии 5, если СКФ ниже 15 мл/мин. В последнем случае применим и термин «терминальная ХПН», хотя в зарубежной литературе его используют лишь для обозначения терминальной уремии, требующей ургентного ГД (табл. 4-18).

Этиология

Структура основных причин ХПН на протяжении последних десятилетий претерпела существенные изменения, что обусловлено общим постарением населения, ростом заболеваемости

Таблица 4-18. Клиническая классификация тяжести хронической почечной недостаточности (KDOQI, 2002)

Стадия ХПН	Клиническая оценка тяжести ХПН	СКФ, мл/мин	Основные клинические синдромы	Лечебные мероприятия
III	Начальная (легкая) ХПН	30–59	Артериальная гипертензия	Нефропротекция, лечение артериальной гипертензии, коррекция анемии и гиперфосфатемии, назначение аналогов витамина D. Ограничение белка до 0,8–0,6 г/кг в сутки, при показаниях — с кетоаналогами незаменимых аминокислот
IV	Умеренная ХПН	15–29	То же + анемия, вторичный гиперпаратиреоз	Коррекция артериальной гипертензии, анемии и гиперфосфатемии; лечение аналогами витамина D. Ограничение содержания в рационе K^+ и Na^+ до 60 ммоль/сут, белка — 0,7–0,3 г/кг в сутки + кетоаналоги незаменимых аминокислот. Подготовка к ЗПТ
V	Тяжелая ХПН	<15	То же + задержка жидкости, анорексия, тошнота, рвота, снижение ментальных функций	Плановое начало ЗПТ (чаще диализа; при возможности проводят трансплантацию почки без предварительного диализа)
	Терминальная ХПН	<5	То же + отек легких, кома, метаболический ацидоз, гиперкалиемия	Экстренный диализ, паллиативная ургентная помощь

сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ат
розом.

Диабетическая нефропатия стала главной причи
минальной ХПН и по частоте опередила ХГН среди
начинающих ЗПТ в США.

В Японии и России ХГН диагностируют почти у
ны больных, получающих заместительную терапи
как в странах Западной Европы и в Австралии – лишь у
Роль артериальной гипертензии как причины терми
ХПН особенно значительна в США, где практически у
четвертого пациента, получающего ЗПТ, диагностирук
тензивный нефроангиосклероз. В то же время в других
мира его регистрируют реже – в 3–14% случаев; он
третье-четвертое место в структуре причин ХПН у
получающих ЗПТ.

Наряду с сахарным диабетом и гипертензивным н
гиосклерозом возрастает роль ренальных васкулопати
числе системных васкулитов и ИБП. Среди пациентов
ших заместительное лечение в течение 2005 г., удель
васкулопатий был в 2 раза выше (соответственно 10,
и 5,4%), что отражает рост числа больных с сосудисты
леваниями почек.

Тенденция к неуклонно возрастающему значению са
диабета и других сосудистых поражений почек в развит
может быть констатирована и в России. По данным р
Российского диализного общества, в нашей стране в
среди общего числа больных, получающих ЗПТ, доля с
щих диабетической нефропатией составила 7,4%, а ги
зивным нефросклерозом и другими ренальными вас
тиями – 3%. Удельный вес этих заболеваний среди па
начавших ЗПТ в том же году, оказался существенно выш
и 4,6% соответственно, что демонстрирует рост числа б
этой категории.

Эпидемиология

Число больных, получающих ЗПТ, соотнесенное
населения, – наиболее надежный показатель распро
ности ХПН. Лидером по величине этого показателя в на
время является Япония, где в 2006 г. насчитывалось 22
ных на ЗПТ. Незначительно уступают Тайвань (1706)
(1563). В странах Западной Европы частота терминальн
несколько ниже и, по данным EDTA за 2005 г., составля
до 1237 больных на ЗПТ.

По данным регистра Российского диализного о
за период с 1998 по 2006 г. количество больных, пол

ЗПТ, в Российской Федерации увеличилось приблизительно в 2 раза: с 8228 человек в 1998 г. до 17 738 человек к началу 2007 г. Показатель обеспеченности ЗПТ возрос за эти годы с 55,9 до 124,7 человека на 1 млн населения.

Во всех возрастных группах больных с терминальной ХПН преобладают мужчины.

Установлено, что около 9% взрослого населения США страдают начальной или умеренной ХПН (ХБП стадии 3 и 4), в Европе таких больных оказалось 4,7%, в Австралии – 11,2%.

Течение хронической почечной недостаточности

Возникнув, ХПН неизбежно прогрессирует до своей конечной стадии – терминальной.

Скорость прогрессирования ХПН зависит от действия неспецифических факторов, особенно артериальной гипертензии и протеинурии. К примеру, снижение СКФ при естественном течении диабетической нефропатии достигает 10 мл/мин в год. Контроль артериальной гипертензии замедляет ее до 5 мл/мин в год, а при оптимальном контроле гликемии и артериальной гипертензии она может снизиться еще значительнее – до –1 ... –2 мл/мин в год.

Среди недиабетических нефропатий максимальная скорость прогрессирования ХПН характерна для ХГН – в 2,5 раза выше, чем при ТИН, и в 1,5 раза выше, чем при гипертензивном нефроангиосклерозе и поликистозной болезни. Значимый и независимый фактор прогрессирования – протеинурия, степень которой при гломерулонефритах, как правило, существенно превосходит таковую при других упомянутых нефропатиях. Следует отметить, что высокая скорость прогрессирования ХПН при поликистозе почек возможна и при отсутствии заметной протеинурии.

Индивидуальные особенности больного могут влиять как на развитие, так и на прогрессирование ХПН. Все факторы можно разделить на три категории. К первой категории относят немодифицируемые факторы: возраст, пол, генетические и расовые особенности. Вторая категория включает инициирующие факторы, определяющие развитие заболевания у предрасположенных пациентов: иммунные (гломерулонефрит), гемодинамические (гипертоническая нефроангиопатия) и метаболические нарушения (сахарный диабет, дислипидемия, гиперурикемия, высокое потребление белка). Наконец, третья категория включает уже упомянутые выше модифицируемые факторы, влияющие на прогноз и скорость прогрессирования ХПН: артериальная гипертензия, протеинурия, гипергликемия, дислипидемия, курение.

Среди характеризующих индивидуальные особенности больного модифицируемых факторов, наряду с уже отмеченными

выше артериальной гипертензией и протеинурией, значимы также дислипидемия, ожирение, гиперурикемия.

Диагностика

В большинстве случаев ХПН протекает латентно и выявляется лишь при биохимическом анализе крови, выполняемом случайно или в порядке динамического наблюдения больного, длительно страдающего ХБП. Диагностика начальных стадий ХПН основана преимущественно на оценке концентрации креатинина в плазме крови.

ХПН констатируют, если у пациента с изостенурией и никтурией концентрация креатинина в плазме крови повышена. У женщин за верхнюю границу нормы в настоящее время принимают значение 110 мкмоль/л, у мужчин – 130 мкмоль/л. Показатель концентрации мочевины в плазме крови в этом отношении менее надежен, так как его повышение может быть следствием не только снижения функции почек, но и усиления процессов катаболизма или алиментарной перегрузки белками.

Дифференциальная диагностика

Острая почечная недостаточность

Важнейшая роль в дифференциальной диагностике с ОПН принадлежит сбору анамнеза. Если повышение концентрации креатинина в плазме крови выявляют у пациента, имевшего признаки ХБП (прежде всего изменения в анализах мочи) в прошлом, диагноз ХПН не вызывает сомнения. В пользу ХПН свидетельствуют и такие анамнестические данные, как диагностика поликистозной болезни в прошлом, наличие в течение ряда лет сахарного диабета, подагры, артериальной гипертензии или распространенного атеросклероза. Указывает на ХПН никтурия на протяжении более шести предшествующих месяцев, а также такие симптомы, как изменения кожи в виде характерной пигментации и следов расчесов, ГЛЖ.

Важный метод диагностики ХПН – УЗИ почек. Уменьшение размеров почек по данным УЗИ – бесспорный признак ХПН. Исключение составляют лишь поликистоз, диабетическая нефропатия и амилоидоз, когда размеры почек и в стадии ХПН остаются нормальными. На ХПН при УЗИ указывают также отсутствие четкой дифференциации коркового и мозгового вещества, уменьшение толщины коркового слоя, повышенная эхогенность, выявление кист.

Отклонения в анализах крови нельзя рассматривать как бесспорные признаки ХПН. Нормохромная анемия, хотя и является характерным симптомом ХПН, может возникать также вследствие множественной миеломы, системного васкулита,

СКВ. Гипокальциемия и гиперфосфатемия также не имеют бесспорного диагностического значения.

ОПН с уверенностью может быть диагностирована при остром повышении ККСК у больного, не имеющего никаких указаний на заболевание почек в прошлом, если у него при УЗИ определяют нормальные или увеличенные почки.

В ряде случаев (неопределенность данных УЗИ, отсутствие указаний на предшествующее заболевание почек, выявление активного мочевого синдрома), сопровождаемых быстрым нарастанием гиперкреатининемии (в течение недель или месяцев), для верификации причины почечной недостаточности и дифференциальной диагностики с ОПН необходима пункционная биопсия почки.

Диагностика ХПН может быть затруднена в случаях наслоения на нее ОПН (ОПН на ХПН). Это возможно как при обострении ХБП, так и при действии любой другой причины, вызывающей ОПН. ОПН может развиваться на фоне любого предшествующего заболевания почек. Наиболее частая ее причина в терапевтической клинической практике — применение неадекватных доз ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), а также лечение НПВП. На обострение ХБП указывают изменения в анализе мочи: увеличение протеинурии и/или гематурии (вплоть до макрогематурии), появление лейкоцитурии.

При диагностике ОПН на ХПН необходимо выяснить данные о концентрации креатинина в плазме крови при предыдущем исследовании. В случае ее повышения в течение нескольких дней или недель диагностируют наслоение ОПН на ХПН.

Иногда ХПН может впервые манифестировать уже развернутой картиной уремии, причем в одних случаях это обусловлено бессимптомным течением длительного хронического заболевания почек, а в других — возможно бурное развитие ХПН вследствие быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), миеломной болезни, кортикального некроза.

Клиническая картина

Симптоматика ранних стадий ХПН весьма скудна и неспецифична. Характерны лишь общая слабость и повышенная утомляемость, нарастающие по мере прогрессирования ХПН. С увеличением выраженности этих симптомов, а иногда и одновременно с их появлением снижается аппетит. Нередко, особенно при анорексии и нарушениях диетических рекомендаций, больной начинает терять массу тела. Гиперкреатининемии часто сопутствует артериальная гипертензия, несколько реже наблюдают анемию. Дополнительное лабораторное исследова-

ние выявляет повышение в крови ПТГ, нередко ассоциированное со снижением концентрации общего кальция и повышением концентрации фосфора в плазме крови, что характерно для ХБП стадии 4, т.е. для выраженной ХПН.

Анемия типична для ХПН, она может быть заподозрена по характерной бледности, слабости и утомляемости. В начальной стадии ХПН, которую по KDOQI оценивают как ХБП стадии 3, гемоглобин крови снижается лишь у некоторых больных. Анемия становится закономерной в 4 и терминальной стадиях ХБП, при снижении СКФ ниже 30 мл/мин (см. табл. 4-18, 4-19). Сроки развития анемии в определенной мере зависят от характера первичного заболевания, ставшего причиной ХПН. При сахарном диабете и хронических тубулоинтерстициальных заболеваниях она развивается раньше, чем при поликистозе почек.

Таблица 4-19. Динамика параметров гомеостаза, частоты гипертрофии левого желудочка и показателей ИММЛЖ по мере прогрессирования хронической болезни почек от стадии 3 к стадии 5

Показатели	Стадии ХБП		
	Стадия 3 (*n*=37)	Стадия 4 (*n*=57)	Стадия 5 (*n*=34)
СКФ, мл/мин	45 (37; 51)	20 (18; 24)	9,6 (8;11)
Гемоглобин, г/л	121 (100; 143)	104 (92; 113)**	80 (67; 96)**
Кальций, ммоль/л	2,4 (2,3; 2,5)	2,2 (2,0; 2,4)**	2,1 (1,9; 2,3)
Фосфор, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	1,7 (1,5; 1,9)**	2,5 (1,9; 3,0)**
Ca×P, ммоль^2/л^2	3,0 (2,5; 3,5)	3,8 (3,3; 4,3)**	5,0 (4,2; 6,1)**
ПТГ, пг/мл	137 (76; 206)	424 (287; 698)**	263 (158; 565)
СРБ, мг/дл	1,2 (0,9; 3,0)	1,3 (0,7; 2,7)	9,0 (3,0; 18)**
Альбумин, г/л	40 (38; 42)	41 (38; 42)	35 (29; 42)**
Систолическое АД	133 (130; 150)	130 (130;140)	160 (140; 170)**
Среднее АД	102 (97;39)	100 (95;112)	113 (107;120)**
ИММЛЖ	104 (80;135)	136 (118;159)**	140 (128;160)
Частота ГЛЖ	32%	61%*	74%

Примечание. Статистически значимые различия в каждой группе в сравнении с предыдущей: * $p < 0{,}01$; ** $p < 0{,}001$.

Артериальная гипертензия в большинстве случаев развивается уже на ранней стадии ХПН. Умеренное повышение АД, как правило, не сопровождается заметным изменением само-

чувствия. Лишь при повышении АД до 190–200/100 мм рт.ст. и более появляются головные боли.

Ренальная болезнь кости также начинается уже на ранних стадиях ХПН (на стадии 3 ХБП). Главный ее патогенетический фактор — вторичный гиперпаратиреоз. Последний может быть выявлен только по повышению концентрации ПТГ в сыворотке крови. Формирование и прогрессирование костной патологии протекают бессимптомно. Клинические симптомы появляются лишь на терминальной стадии, как правило, уже в условиях лечения методом диализа.

Начальные стадии ХПН нередко остаются нераспознанными, у большой части больных ее выявляют впервые лишь при появлении уремической симптоматики, подчас требующей ургентной медицинской помощи. Клиническая картина уремии развивается при далеко зашедшей ХПН и определяется прежде всего расстройствами водно-солевого гомеостаза.

Ретенция натрия и воды лежит в основе гипергидратации и гиперволемии. Наряду с тошнотой, рвотой и резкой слабостью это наиболее характерное уремическое проявление. На фоне гиперволемии нередко развивается застойная сердечная недостаточность, структурной основой которой является гипертрофия миокарда, в ряде случаев в сочетании с ИБС.

Клинически обнаруживают отеки разной степени выраженности (вплоть до анасарки), одышку, застойные хрипы в легких, увеличение печени. В тяжелых случаях развивается отек легких.

Дерматологические проявления

По мере развития терминальной ХПН изменяется облик больного. Лицо нередко становится одутловатым, кожа, до того бледная, приобретает характерный серовато-коричневатый оттенок. Для длительной ХПН типична диффузная коричневая пигментация кожи, возможно обусловленная ретенцией b-меланоцитстимулирующего гормона.

Кожа становится сухой, наблюдают явления гиперкератоза. Видны следы расчесов — следствие зуда как проявления свойственного уремии пруриго. Последний особенно характерен для поздних стадий ХПН и может быть особенно мучительным в условиях лечения диализом, усиливаясь под влиянием тепла и при стрессах. Полагают, что одна из причин пруриго— высокая концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови.

Появляется двуцветная окраска ногтей, которые в своей проксимальной части выглядят белыми, а в дистальной — коричневыми.

В редких случаях в условиях лечения диализом (а иногда и до его начала) на участках кожи, подвергающихся инсоляции, могут появляться буллезные высыпания. Это объясняют

задержкой уропорфиринов с развитием фотосенсибилизации кожи.

Геморрагический диатез

На коже больного с уремией часто видны кровоизлияния разной величины и давности. Это проявление характерного для уремии геморрагического диатеза, частично обусловленного нарушением функции тромбоцитов. Уремический геморрагический диатез может быть причиной скрытых кровотечений из ЖКТ и меноррагий, что усугубляет и без того характерную для ХПН нефрогенную анемию. Склонность к кровоточивости создает трудности при выполнении необходимых операций, например экстракции зуба.

Белково-энергетическая недостаточность

БЭН начинает формироваться на ранних стадиях ХПН (стадия 3 ХБП), но проявляется в полной мере в далеко зашедших стадиях. Ко времени клинической манифестации уремии больные значительно теряют в массе тела, что иногда может маскироваться одновременным появлением отеков. Развивается гипотрофия мышц, снижается концентрация в крови альбумина, трансферрина и холестерина.

Недостаточность питания обусловлена свойственными ХПН анорексией, ацидозом и резистентностью к инсулину. Это признанный фактор риска смерти в условиях лечения диализом.

Следствие БЭН — подчас заниженная относительно истинной СКФ концентрация креатинина в плазме крови. Это маскирует истинное снижение функции почек, приводя к ошибкам в определении лечебной тактики и показаний к началу диализа.

Метаболический ацидоз возникает вследствие недостаточности ренальной экскреции ионов водорода, а при тубулоинтерстициальных заболеваниях — и вследствие ренальной потери гидрокарбоната. В большинстве случаев ацидоз выражен умеренно, протекает бессимптомно. Дальнейшая декомпенсация метаболического ацидоза сопровождается появлением большого шумного дыхания (дыхание Куссмауля), нарушениями сознания, артериальной гипотензией.

Последствия ацидоза — усиление гиперкалиемии (калий перемещается из клетки во внеклеточное пространство в обмен на водород), угнетение белкового анаболизма и усиленная потеря кальция костной тканью, выполняющей роль водородного буфера.

Гиперкалиемия — одно из наиболее грозных уремических осложнений, обусловленных недостаточностью гомеостатических функций почки. Серьезную проблему гиперкалиемия

создает на терминальной стадии ХПН при снижении СКФ менее 10 мл/мин. Будучи весьма частым осложнением олигурической стадии ХПН, при отсутствии коррекции гиперкалиемия может быть причиной остановки сердца. Опасность остановки сердца особенно велика при сочетании гиперкалиемии с ацидозом.

Гиперкалиемия обычно протекает бессимптомно. Для ее своевременного распознавания необходимы динамический контроль концентрации калия в плазме крови и ЭКГ-мониторинг.

Клинически гиперкалиемия может быть заподозрена при появлении брадикардии (иногда тахикардии) и аритмий. Нередко эти нарушения сопровождаются нейромышечными расстройствами в виде парестезий, мышечной слабости и транзиторных параличей конечностей.

Неврологические проявления

Центральная нервная система

Кома и судороги — крайние проявления уремической энцефалопатии. В настоящее время их наблюдают редко, так как они развиваются при далеко зашедшей уремии, т.е. в случаях поздней ее диагностики или полного отсутствия возможности оказания необходимой помощи.

Гораздо чаще при уремии наблюдают когнитивные нарушения и миоклонус. Вначале развивается симптом «беспокойных ног», затем появляются мышечные подергивания, возникающие в разное время суток и сопровождаемые общим чувством панического беспокойства.

Периферическая нервная система

Для больных с терминальной ХПН, нуждающихся в диализе, характерна асимметричная дистальная смешанная сенсорно-моторная полинейропатия. По физикальным признакам уремическая сенсорно-моторная полинейропатия неотличима от других форм метаболической сенсорно-моторной полинейропатии. Она развивается уже на относительно ранних стадиях уремии, но протекает сначала бессимптомно.

Автономная невропатия

Уремическая автономная невропатия весьма вариабельна по своим клиническим проявлениям. Наиболее существенное ее проявление — вялый кардиоваскулярный рефлекс во время ГД, вследствие чего возникает гипотензия (например, при гемофильтрации). У мужчин автономная невропатия может проявляться также сексуальной дисфункцией.

Осложнения

Кардиоваскулярные осложнения

С прогрессированием ХБП риск кардиоваскулярной патологии и связанной с этим смерти неуклонно возрастает, достигая максимума на терминальной стадии ХПН.

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН связан как с многофакторной природой кардиоваскулярной патологии, так и с участием в ее патогенезе одновременно традиционных, свойственных общей популяции, и нетрадиционных, присущих лишь ХПН факторов. Факторы могут взаимодействовать, усиливая эффекты друг друга. К традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний относят так называемые некорригируемые (генетический полиморфизм компонентов ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой систем и других медиаторов, вовлеченных в регуляцию сердечно-сосудистой системы, а также пол, возраст, семейная, наследственная либо другая предрасположенность) и корригируемые (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, ожирение и метаболический синдром, курение).

При умеренном снижении функции почек действие перечисленных факторов дополняют инсулинорезистентность и дислипидемия. Важные характеристики дислипидемии при ХПН: снижение концентрации ЛПВП с нарушением их васкулопротективных свойств, гипертриглицеридемия, повышение липопротеина (а) и аполипопротеина А4. Эти сдвиги обусловлены, с одной стороны, снижением активности липопротеидлипазы (следствие этого – повышение концентрации триглицеридов), с другой стороны, нарушением активности лецитин-холестеролацилтрансферазы, что обусловливает снижение количества ЛПВП. Снижение активности липопротеидлипазы при ХПН объясняют нарушением ее синтеза, инсулинорезистентностью, действием хронического воспаления и гиперпаратиреоза, а также изменением состава липопротеинов (повышение соотношения аполипопротеина С3/С2). Важная характеристика дислипидемии при ХПН – повышенная окисляемость липопротеинов, усиливающая их атерогенность, обусловленная неферментативной карбонильной модификацией (карбонилированием) липопротеиновых частиц вследствие повышенного содержания мочевины во внеклеточной жидкости.

Развиваясь уже на ранней стадии ХПН, дисфункция эндотелия становится одним из важнейших механизмов формирования кардиоваскулярной патологии. Развитие дисфункции тесно связано с эндотелиотоксическим эффектом оксидатив-

ного стресса, а повышение концентрации в крови ингибитора NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина. Повышение концентрации асимметричного диметиларгинина выявляют уже на ранних стадиях ХПН. В условиях лечения диализом асимметричный диметиларгинин становится высокозначимым предиктором кардиоваскулярных осложнений.

При переходе от 3 к 4 стадии ХБП развиваются нарушения гомеостаза кальция и фосфора, еще более возрастает продукция ПТГ, присоединяется действие характерной для этой стадии ХПН анемии. Гиперфосфатемия инициирует сосудистую кальцификацию, в механизме которой важную роль играют также гиперпаратиреоз и дефицит ингибиторов кальцификации, в частности фетуина А (α_2-HS-гликопротеина), содержание которого существенно снижается в условиях воспаления. Синдром системного воспаления, часто осложняющий терминальную ХПН, и свойственные уремии метаболические нарушения с развитием оксидативного, карбонильного и карбоксильного стресса еще более усиливают и усугубляют эндотелиальную дисфункцию и уже развившуюся кардиоваскулярную патологию.

Основные варианты кардиоваскулярной патологии при ХПН — гипертрофия левого желудочка и ишемическая болезнь сердца. К началу диализа около 75% больных имеют ГЛЖ, 40% страдают ИБС, более 6% — болезнью периферических артерий. За время лечения ГД кардиомиопатия с сердечной недостаточностью *de novo* развивается у 24% пациентов, ИБС — у 12%.

Ишемическая болезнь сердца

Частота ИБС при ХПН в несколько раз превышает таковую в общей популяции. Часто ИБС становится причиной смерти больных еще до развития терминальной ХПН.

Клиническая картина ИБС при ХПН характеризуется типичными ангинозными приступами и не отличается от наблюдаемой у пациентов без ХПН. Однако в происхождении ангинозных болей при ХПН зачастую роль играет и некоронарогенная ишемия миокарда, возникающая при отсутствии нарушений проходимости коронарных артерий. Она обусловлена как характерной для ХПН гипертрофией левого желудочка со снижением капилляризации миокарда, так и закономерно возникающим при снижении функции почек артериосклерозом. Следствие артериосклероза — болезнь малых коронарных артерий, ригидность крупных коронарных сосудов, а также снижение коронарной перфузии в диастолическую фазу сердечного цикла в связи с нарушением демпфирующей функции артерий эластического типа.

В ряде случаев (например, у больных сахарным диабетом) ИБС может протекать бессимптомно.

Важный фактор, усугубляющий течение ИБС при ХПН, — анемия. В условиях ГД ангинозные приступы могут провоцироваться интрадиализной артериальной гипотензией и аритмией. Развитие острого инфаркта миокарда у диализного больного резко ухудшает прогноз, летальность в таких случаях достигает 60–70%.

Диагностика острого коронарного синдрома при ХПН нередко затруднена из-за недостаточной информативности ЭКГ и биохимических маркёров. Терминальная ХПН со свойственными ей ГЛЖ и дисэлектролитемией, важные компоненты которой — гиперкалиемия и гипомагниемия, нередко сопровождается изменениями на ЭКГ: депрессия или подъем сегмента *ST*, инверсия зубца *T*, изменения амплитуды и ширины *QRS*-комплекса и др. Легкое повышение уровня креатининфосфокиназы наблюдают при ХПН и при отсутствии заболевания сердца. Для ХПН характерно и небольшое повышение концентрации в крови тропонина I и тропонина T, что малозначимо в диагностике инфаркта миокарда. Однако выявление четырехкратного повышения с последующим снижением до исходного уровня имеет безусловное диагностическое значение. Это же относится и к типичным для инфаркта миокарда изменениям ЭКГ.

Для подтверждения диагноза коронарного артериосклероза при ХПН необходима коронарография. Она показана при клинически очевидной стенокардии, инфаркте миокарда, выявлении при ЭхоКГ зон акинезии или гипокинезии.

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Хотя ГЛЖ особенно характерна для преддиализной и диализной стадий ХПН, формируется она уже на стадии 3 ХБП, частота ее коррелирует со степенью утраты функций почек. Уремическая ГЛЖ — кардиомиопатия, характеризуемая увеличением массы миокарда и толщины стенок левого желудочка, в основе которых лежат гипертрофия кардиомиоцитов и диффузный фиброз миокарда с сопутствующим фиброзом эндокарда и кальцификацией клапанов сердца и аорты. Следствие увеличения толщины кардиомиоцитов и диффузного кардиомиофиброза — снижение капилляризации миокарда и формирование диастолической дисфункции левого желудочка, что клинически проявляется некоронарогенными ангинозными приступами и постепенным развитием сердечной недостаточности. Систолическая дисфункция менее характерна для уремической ГЛЖ, но может развиться в далеко зашедшей стадии заболевания.

В целом ГЛЖ при ХБП имеет многофакторную природу. В ее формировании участвуют как гемодинамические, так и негемо-

динамические факторы. Важнейшие гемодинамические факторы — артериальная гипертензия, анемия и артериосклероз.

Негемодинамические механизмы включают синтез кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида (обладает гипертрофическим и фибротическим эффектом), действие провоспалительных цитокинов, дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией эндотелина I, повышение концентрации в крови асимметричного диметиларгинина и снижение продукции оксида азота. К негемодинамическим механизмам ремоделирования миокарда при ХПН относят также прямой эффект на миокард ангиотензина II, альдостерона и медиаторов симпатической нервной системы.

К негемодинамическим факторам ГЛЖ следует отнести и вторичный гиперпаратиреоз. Миокард можно рассматривать как классический орган-мишень ПТГ, стимулирующего деятельность фибробластов и миокардиофиброз и обладающего прогипертрофическим эффектом (повышение содержания кальция в кардиомиоцитах и изменение их инотропного и хронотропного статуса).

Кальцитриол подавляет синтез и секрецию кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида, обладающего прогипертрофическим и фиброзирующим влиянием на миокард. Дефицит кальцитриола и усиленная экспрессия натрийуретических пептидов вносят свой вклад в ремоделирование миокарда при ХПН.

Терапевтические мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития и торможение прогрессирования ГЛЖ. Необходимо устранение артериальной гипертензии и анемии, коррекция вторичного гиперпаратиреоза и дефицита D-гормона. Не менее важную роль играют адекватность диализа, предупреждение или устранение БЭН, профилактика инфекционно-воспалительных осложнений.

Перикардит

С развитием диализа частота классического уремического перикардита существенно снизилась. Однако и в настоящее время он нередко может развиваться как следствие неадекватного диализа и/или интеркуррентного заболевания у диализного больного, становясь в таких случаях причиной смерти. Иногда причиной перикардита может быть и активация основного заболевания, например СКВ.

Основное диагностическое значение имеет ЭхоКГ, которая у 90% пациентов позволяет выявить экссудат в полости перикарда.

Перикардит угрожает развитием тампонады сердца. На его прогрессирование указывают лихорадка, развитие сердечной

недостаточности, гемодинамическая нестабильность (артериальная гипотензия), нейтрофилия и увеличение объема экссудата.

Лечение должно быть направлено на интенсификацию диализа и устранение интеркуррентного заболевания, спровоцировавшего развитие перикардита. При прогрессирующем течении и начальных признаках тампонады (парадоксальный пульс, гипотензия, данные ЭхоКГ) показан перикардиоцентез с локальным введением ГК, в случаях развившейся тампонады выполняют перикардэктомию.

Эндокринные нарушения

Наиболее очевидные эндокринные расстройства при ХПН — отклонения в системе витамин D–ПТГ и продукции эритропоэтина* (эпоэтина альфа, бета), обусловленные нарушениями соответствующих эндокринных функций почки.

Гормоны щитовидной железы

Концентрация тироксина в крови при ХПН может быть снижена при высоком содержании трийодтиронина, что обусловлено нарушением конверсии T_3 в T_4. Потеря тиреоидсвязывающего глобулина может еще более снизить концентрацию общего циркулирующего T_4. Клинические признаки гипотиреоза при этом отсутствуют.

Гормон роста

При ХПН концентрация гормона роста в плазме крови повышена вследствие его замедленного клиренса и нарушения гипоталамо-гипофизарного контроля высвобождения. У детей с ХПН нарушена продукция в ответ на выделение соматотропина инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). При этом возникает задержка роста. Это состояние корригируют введением супрафизиологических доз экзогенного рекомбинантного соматотропина.

Инсулин

Снижение клиренса инсулина уравновешивается повышением резистентности тканей к его действию и клинически не проявляется. Лишь при сахарном диабете потребность в инсулине снижается.

Половые гормоны

При ХПН повышен уровень пролактина, что приводит к развитию гинекомастии и сексуальной дисфункции у мужчин. Концентрация тестостерона у мужчин часто снижена, а гонадотропинов — повышена (тестикулярная недостаточность), что сопровождается нарушением сперматогенеза.

У женщин при тяжелой ХПН нарушено нормальное взаимодействие гипофиза с яичниками. Как следствие, несмотря на повышенный уровень лютеинизирующего гормона, менструальный цикл часто становится ановуляторным, а для дале-

ко зашедшей ХПН характерна нерегулярность цикла или аменорея. Развитию последней часто предшествует менорргия, обусловленная уремическим геморрагическим диатезом.

Иммунная система

Инфекционные осложнения среди причин смерти больных с далеко зашедшей ХПН занимают второе место после кардиоваскулярных заболеваний. Одно из объяснений этого — наличие уязвимых для инфекций сосудистого и перитонеального доступов, однако основная причина частого развития инфекционных осложнений — характерный для уремии иммунодефицит.

Иммунодефицит характеризуется нарушением Т-клеточного ответа на антиген, что, возможно, связано с угнетением презентации антигена моноцитами. Снижена активация нейтрофилов.

При нормальной концентрации иммуноглобулинов антительный ответ на иммунизацию ослаблен. Это проявляется уменьшением пика выработки антител и более быстрым его снижением.

Свойственный уремии иммунодефицит не корригируется диализом, несмотря на парадоксальную активацию во время ГД нейтрофилов.

Практические последствия уремической иммунодепрессии — повышение чувствительности больных ХПН к бактериальной, особенно стафилококковой, инфекции, усиление риска реактивации туберкулеза, для которого типичен отрицательный туберкулиновый кожный тест, а также персистирующее течение вирусных гепатитов В и С.

Развитие опухолей

Иммунодефицитом можно объяснить и повышенную склонность больных ХПН к развитию злокачественных новообразований. Онкологическая заболеваемость не ограничена лишь случаями малигнизации приобретенных кист почек и возникновением опухолей в популяции реципиентов с аллогенной почкой, для которых онкологические осложнения — третья основная причина смерти. Для больных, получающих хронический диализ, также характерна повышенная частота различных злокачественных заболеваний, в том числе рака печени, почки, щитовидной железы, миеломы и лимфомы.

Лечение

При выявлении почечной недостаточности следует оценить состояние больного, при необходимости оказать ургентную медицинскую помощь. Затем проводят дифференциальную диагностику с ОПН, оценивают стадию ХБП и разрабатывают план мероприятий соответственно конкретной стадии болезни (см. табл. 4-19).

На стадии 3 ХБП показана нефропротекция, включающая ограничение потребления белка, антигипертензивную терапию, салуретики и фармакологическую ингибицию внутрипочечной РААС (иАПФ и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину II), независимо от уровня АД. Необходимо контролировать и корригировать хроническую гиперволемию, концентрацию гемоглобина, альбумина, липидов, фосфатов, кальция и ПТГ крови. Назначают диету с ограничением белка, фосфатов и хлорида натрия. По показаниям применяют аналоги витамина D, препараты эритропоэтина* (эпоэтина альфа, бета) и железа, кетоаналоги аминокислот. Применение фосфатбиндеров, как содержащих, так и не содержащих кальций, связано с риском кальциноза артерий. Проводят психологическую подготовку больных к ЗПТ. Больных вакцинируют против вирусного гепатита В.

Если 3 стадия ХБП достаточно продолжительна (иногда ее длительность может достигать 10 лет), то стадия 4 ХБП, как правило, быстротечна — от нескольких месяцев до 1 года. На этой стадии интервалы между посещениями пациентом нефролога не должны превышать 3–4 мес. Применение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II на этой стадии сопряжено с повышением вероятности гиперкалиемии, поэтому необходим лабораторный и ЭКГ-мониторинг. На стадии 4 ХБП продолжают коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза, лечение вторичного гиперпаратиреоза и нефрогенной анемии. При снижении СКФ до 30–40 мл/мин и менее ограничивают потребление белка до 0,6–0,3 г/кг в сутки (50% белка должно быть высокой биологической ценности) при обязательном применении кетоаналогов эссенциальных аминокислот (кетостерил*) и высокой калорийности раицона. Особое внимание следует уделять психологической подготовке к началу ЗПТ и выбору метода диализа.

На стадии 5 ХБП, когда СКФ равна 11–15 мл/мин, формируют хронический сосудистый доступ для гемодиализа, в плановом порядке начинают ЗПТ. Как правило, это ГД или ПД. Хотя трансплантация почки имеет бесспорные преимущества перед диализом, ее выполнение с организационной точки зрения существенно сложнее, что ограничивает возможность использования такого подхода в нашей стране.

При крайне низкой СКФ (<5 мл/мин) развиваются тяжелые, угрожающие жизни уремические осложнения, требующие ургентной помощи.

КЕТОСТЕРИЛ® (Ketosteril®) — полный комплекс всех незаменимых кетоаминокислот в оптимальном соотношении для лечения симптомов ХПН и поддержания нутритивного статуса.

Большая часть аминокислот представлена в виде кетоаналогов, не содержащих аминогруппу, которые в организме ферментативно трансаминируются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевину. Кетостерил позволяет обеспечить в условиях дефицита белка потребность больных ХПН в незаменимых аминокислотах при минимальном введении азота, корригирует аминокислотный профиль крови. Препарат способствует утилизации азотсодержащих продуктов обмена, анаболизму белков при одновременном снижении концентрации мочевины в сыворотке. Улучшает азотистый обмен, уменьшает степень метаболических нарушений при ХПН (фосфорно-кальциевого, углеводного обмена, липидные нарушения). Кетостерил содержит кальций, оказывающий положительное влияние на фосфорно-кальциевые нарушения. Уменьшает ацидоз за счет снижения участия серосодержащих аминокислот в метаболических процессах. Снижает концентрацию в крови ионов калия, магния и фосфата. Способствует снижению протеинурии и повышению альбумина сыворотки крови. При систематическом применении препарата отмечено улучшение состояния пациентов с ХПН, сохранение остаточной функции почек. В ряде случаев удается отсрочить начало проведения диализа.

Показания к применению

Белково-энергетическая недостаточность, профилактика и лечение нарушений у взрослых и детей от 3 лет, вызванных измененным белковым метаболизмом при ХПН, и при ограничении белка в рационе. В основном применяется у пациентов с ХПН со скоростью клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин, что не исключает применения при скорости клубочковой фильтрации и выше 25 мл/мин.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Взрослым и детям от 3 лет по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг массы тела в сутки. Если не предписано иначе, принимают 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая. В преддиализный период рекомендуется содержание в пище белка не более 40 г в день в зависимости от степени ХПН. У больных на диализе потребление белка должно соответствовать принятым стандартам. Рекомендуемое содержание белка в пище для детей от 3 до 10 лет 1,4–0,8 г/кг массы тела в сутки, для детей от 10 лет 1,0–0,6 г/кг массы тела в сутки.

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек // Эффективная фармакотерапия.

Спец. выпуск «Избранные вопросы нефрологии». – 2013. – № 44. – С. 6–9.

2. Aparicio M., et al. Protein-Restricted Diets Plus Keto / Amino Acids and Valid Therapeutic Approach for Chronic Kidney Disease Patients // JRN. – Vol. 22. – No 2 (suppl. 1). – March 2012.

Печатается на правах рекламы.

Неотложная помощь при уремии

Основные угрожающие жизни состояния при далеко зашедшей ХПН: гиперкалиемия, отек легких, тяжелый метаболический ацидоз, уремическая или гипертоническая энцефалопатия, перикардит (или наличие экссудата в перикарде). Эти неотложные состояния при уремии могут быть следствием как ХПН, так и ОПН.

Кардиотоксический эффект гиперкалиемии устраняют внутривенным введением кальция глюконата. Более продолжительного антигиперкалиемического эффекта достигают инфузией раствора глюкозы с инсулином, что обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку. С целью устранения гиперкалиемии, особенно в условиях выраженного ацидоза, можно вводить также натрия гидрокарбонат в виде инфузии. При назначении препарата следует учитывать, что нагрузка натрием приведет к усилению артериальной гипертензии. При стойком повышении концентрации калия в плазме крови до 6,5 ммоль/л необходимо начинать ГД.

При отеке легких больному следует придать положение с приподнятым головным концом и начать ингаляцию кислорода через маску. В тяжелых случаях показана искусственная вентиляция легких с созданием положительного давления на выдохе. Показано внутривенное введение фуросемида. Одновременно назначают нитраты в виде внутривенной инфузии. При отсутствии улучшения и персистировании отека легких (если нет признаков угнетения дыхания) вводят морфин внутривенно. Наиболее эффективно удаление жидкости методом гемофильтрации. Может быть использован и ПД.

Метаболический ацидоз корригируют введением натрия гидрокарбоната. Экстренную терапию проводят лишь при крайней выраженности метаболического ацидоза, когда он достигает степени ацидемии и сопровождается нарушениями функции дыхательного центра и/или гемодинамическими расстройствами (артериальная гипотензия).

Лечение гипертонической энцефалопатии состоит в постепенном снижении АД. Рекомендована внутривенная инфузия лабеталола, нитроглицерина, диазоксида или натрия нитропруссида.

В случаях уремической энцефалопатии во избежание развития синдрома нарушенного равновесия (дисэквилибриум-синдром) метод выбора — ежедневный ГД длительностью 2 ч при скорости кровотока 150 мл/мин либо гемофильтрация в течение 24 ч. Возможно лечение методом ПД. При судорогах или судорожной готовности может быть рекомендовано внутривенное введение вальпроевой кислоты, натрия (10 мг/кг) или диазепама (реланиум*).

При перикардите необходим максимально скорый перевод больного на ПД, ежедневный ГД по 2 ч. При проведении гемодиализа рекомендовано отказаться от использования гепарина натрия или применять его лишь в низких дозах. При тампонаде сердца во избежание прогрессирующей артериальной гипотензии необходимо дренирование перикарда до начала диализа.

Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности

Развитие и прогрессирование почечной недостаточности непосредственно ведет к поражению сосудов: под влиянием различных патогенетических факторов вначале возникает функциональное расстройство, а затем органическое заболевание, приводящее к поражению сердца. Причем у больных ХПН обнаружены многочисленные факторы риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы [как общепринятых (традиционных), так и обусловленных уремией], большинство из них перечислены в табл. 4-20.

Современными диагностическими методами подтверждено, что ведущую роль в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при ХПН играет *ремоделирование сосудов* (изменение их структуры и функции в ответ на воздействие патологических стимулов).

Ремоделирование сосудов — унифицированная реакция их стенки на патологический процесс, возникает при различных состояниях: старении организма, курении, артериальной гипертензии, атеросклерозе, сахарном диабете, ХПН и др.

При ХПН на состояние сосудов влияет много факторов, в том числе возраст, артериальная гипертензия (хотя прямой зависимости от нее не отмечено), нарушения жирового обмена и атеросклероз, накапливающиеся уремические токсины.

Для изменения сосудов при ХПН характерно сочетание атеро- и артериосклеротического ремоделирования, что проявляется нарушением проводящей и демпфирующей функции соответственно.

Таблица 4-20. Факторы риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Группа	Факторы
Традиционные	Артериальная гипертензия Гипер- и дислипидемия, ЛП Гиперфибриногенемия Гиподинамия Курение Менопауза Ожирение Отягощенная в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы наследственность Сахарный диабет
Специфические	Анемия Воздействие уремических токсинов Вторичный гиперпаратиреоз Гипергомоцистеинемия Гиперфосфатемия Задержка натрия и воды Низкий ИМТ, гипоальбуминемия Оксидативный стресс Синдром хронического системного воспаления (обнаружение С-реактивного белка) Снижение артериальной податливости (артериосклероз)

Атеросклеротическое ремоделирование сосудов

Атеросклеротическое поражение сосудов при ХПН — процесс многофакторной природы с доказанной ролью метаболических, гуморальных и уремических факторов. В их число входят: нарушение метаболизма липопротеинов; сопряженное с изменением инсулинового баланса снижение активности липопротеин- и печеночной триглицеридлипазы; вторичный гиперпаратиреоз. Свой вклад вносят анемия, уремические токсины, гиперурикемия, высокая концентрация фибриногена и гомоцистеина. Важнейшими атерогенными факторами уремии считают оксидантный стресс и синдром хронического системного воспаления, связанный с повышенным перекисным окислением липидов и усиленным образованием фракций окисленных ЛПНП.

В последнее время внимание исследователей привлечено к новым факторам риска поражения сосудов и сердца при ХПН — уремическим токсинам, например конечным продуктам гликозилирования, асимметричному D-метиларгинину

и гомоцистеину. Показано, что конечные продукты гликозилирования обладают высокой атерогенностью и вызывают нарушение деятельности эндотелия, что существенно повышает риск повреждения сердца и сосудов.

Опубликованы единичные сообщения о связи концентрации конечных продуктов гликозилирования с увеличением толщины внутренней и средней оболочки стенки артерии [комплекса интима-медиа (КИМ)] — маркера доклинической стадии атеросклероза.

Среди других факторов, влияющих на развитие атеросклероза, обсуждают воздействие цитокинов (в частности, молекул межклеточной адгезии ICAM-1).

У пациентов с ХПН изменениям подвержены преимущественно проводящие артерии среднего калибра, поэтому ИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей и цереброваскулярная болезнь занимают важное место среди причин их смерти. Первые проявления атеросклеротического поражения обнаруживают уже на начальных стадиях почечной недостаточности. Его точная распространенность у больных на додиализной стадии ХПН не известна. Однако ИБС у пациентов указанной группы встречают почти в 2 раза чаще, чем среди больных с сохраненной функцией почек. При СКФ 30–36 мл/мин осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы выявляют в 39–49% случаев. По данным различных исследований, к началу лечения ГД распространенность ИБС достигает 24–40%.

Внедрение в медицинскую практику современных технологий позволило проследить все стадии развития атеросклеротического процесса у больных с ХПН: раннюю доклиническую (определяют по КИМ артерий), кальцификацию бляшек, тромбоз и окклюзию сосуда.

- **Доклиническая стадия атеросклероза.** Ее признак — КИМ >0,9 мм. Атеросклероз начинает развиваться на ранних стадиях ХПН, а ее прогрессирование существенно ускоряет процесс уже за счет сочетанного воздействия уремических и традиционных факторов. Получены данные, что у пациентов, получающих лечение ЗПТ, есть зависимость между возникновением и количеством бляшек, кальцификацией коронарных артерий и возрастом, значением систолического АД, присутствием С-реактивного белка, концентрацией фибриногена.
- **Кальцификация бляшек.** При ХПН депозиты кальция откладываются в двух оболочках стенки артерии: внутренней (кальцификация интимы) и средней (медиакальциноз, артериосклероз Менкеберга). Для атеросклеротического процесса свойственно последнее. При заболеваниях почек медиокальциноз чаще встречают у пожилых пациентов

с атеросклеротически поврежденными до начала диализной терапии сосудами, подверженных традиционным факторам риска (курение, увеличение концентрации ЛПНП и С-реактивного белка).

Кальцификация медии свойственна артериосклеротическому ремоделированию сосудов и будет рассмотрена ниже. К сожалению, в современной практической деятельности разграничить два указанных варианта кальцификации сосудов крайне сложно.

Артериосклеротическое ремоделирование сосудов

Артериосклеротическим изменениям подвержены преимущественно аорта и центральные артерии, в меньшей степени — артерии мышечного типа. При морфологическом исследовании в сосудах выявляют фрагментацию эластической мембраны, уменьшение содержания во внутренней оболочке эластических волокон при одновременном увеличении концентрации коллагена, что проявляется ее утолщением. Одновременно выявляют увеличение толщины средней оболочки, что связано с усиленной продукцией здесь коллагена и отложением кристаллов кальция. В итоге для артериосклероза характерно расширение просвета сосуда с одновременной диффузной гипертрофией его стенки, утолщением внутренней и средней оболочки (увеличение КИМ) и кальцификацией последней. Функциональное проявление описанных выше морфологических изменений — нарушение демпфирующей функции.

Артериосклероз возникает при многих состояниях: старении организма, артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклерозе, длительном курении, ХПН и др.

Типичное проявление артериосклеротического поражения сосудов при ХПН – расширение просвета крупных артерий (аорты, общих сонных), причем его выявляют уже в начале диализной терапии, т.е. ремоделирование сосудов возникает на ранних стадиях болезни.

Расширение просвета крупных артерий зависит от сочетанного воздействия общепринятых (возраст, пол, уровень АД) и специфичных для ХПН факторов (повышение скорости кровотока и перегрузка объемом).

Параллельно расширению просвета крупных сосудов эластического типа выявляют гипертрофию внутренней и средней оболочки их стенки. Увеличение КИМ артерий в терминальной стадии ХПН происходит параллельно с изменением их диаметра, в связи с чем соотношение толщина стенки/ширина просвета сосуда не нарушено и остается таким же, как у пациентов без уремии.

В проводящих периферических артериях мышечного типа, как правило, выявляют лишь изолированную гипертрофию

сосудистой стенки. Ее обнаруживают в том числе и в сосудах, свободных от развития атеросклероза (например, артерии верхних конечностей).

Выявленные морфологические изменения стенки сосудов (пролиферация внутренней оболочки, изменения в средней, фиброз наружной) приводят к увеличению их жесткости, что наиболее выражено в аорте и ее основных ветвях. Существенный вклад в данный процесс вносит свойственная ХПН кальцификация средней оболочки стенки артерий. Накопление здесь депозитов кальция способствует разрушению эластических фибрилл.

Выраженность кальцификации средней оболочки артерий зависит от длительности гемодиализной терапии и значения произведения концентрации ионов кальция и фосфора в сыворотке крови.

По современным представлениям, кальцификация сосудов при ХПН — сложный процесс многофакторной природы.

Увеличение концентрации фосфора и кальция в сыворотке крови — доказанный фактор риска кальцификации сосудов и развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с поражением почек.

Результаты, полученные *in vivo* и *in vitro*, позволяют предложить новое определение кальцификации сосудов как активного процесса, сходного с образованием кости. Концентрация фосфора и кальция в сыворотке крови, так же как и непосредственно уремия, могут прямо его регулировать через изменение экспрессии белков, обладающих костной активностью в сосудистой стенке.

Глава 5

Гломерулярные болезни

5.1. Острый гломерулонефрит

Т.Н. Краснова, А.Н. Цыгин, М.Ю. Каган, Е.М. Шилов

Синонимы

Острый гломерулонефрит, острый постинфекционный (постстрептококковый) гломерулонефрит, диффузный пролиферативный интра(эндо)капиллярный гломерулонефрит (ГН).

Определение

Острый гломерулонефрит (ОГН) – острое диффузное иммунокомплексное воспаление почечных клубочков, развивающееся спустя 3–4 нед после антигенного воздействия, клинически проявляющееся остронефритическим синдромом, имеющее циклическое течение и заканчивающееся в 90–95% случаев выздоровлением. В классическом понимании ОГН ассоциирован со стрептококковой инфекцией, но может быть ассоциирован с другими инфекциями. При других инфекционных агентах (стафилококки, туберкулез, бактерии, вирусы, риккетсии и т.д.) клиническая картина может варьировать.

Коды по МКБ-10

- N00. Острый нефритический синдром.
- N01. Быстропрогрессирующий нефритический синдром.

Этиология

Заболевание связывают с нефритогенными штаммами β-гемолитического стрептококка группы А. Наиболее часто это инфекция с фарингеальной локализацией (фарингит, ангина, скарлатина) или стрептодермия, но возможны и другие варианты инфекционного процесса: отит, лимфаденит и т.д. Нефритогенные серотипы этого вида стрептококка включают М-типы 1–4, 12, 18, 25, 31, 49, 52, 55–57, 59–61. В последние

годы были описаны случаи острого постстрептококкового гломерулонефрита (ОПСГН), вызванные β-гемолитическим стрептококком группы С (*Streptococcus zooepidemicus*).

Эпидемиология

ОГН встречается повсеместно, но значительно преобладает в развивающихся странах. Ежегодно в мире диагностируется около 470 тыс. новых случаев заболевания, из которых 400 тыс. приходится на детский возраст, причем 97% всех пациентов проживают в странах с низким уровнем экономического развития. В этих странах частота ОПСГН варьирует от 9,5 до 28,5 на 100 тыс. населения в год. В экономически развитых странах ОПСГН встречается значительно реже с ежегодной частотой, не превышающей 0,3 на 100 тыс. населения. В основном заболевают дети от 5 до 12 лет, но ОПСГН может встречаться в любом возрасте. Описаны случаи развития ОГН у ребенка 2-летнего возраста, а в последнее время увеличилась доля заболевших в пожилом и старческом возрасте. У мужчин ОГН встречается в 2 раза чаще, чем у женщин.

Патогенез

ОГН по своему патогенезу относится к гломерулонефритам с преимущественно иммунокомплексным механизмом повреждения почечной ткани. Клеточные механизмы, которые обеспечиваются в основном мононуклеарами CD4, CD8, M1, M5, B1, играют при этой форме нефрита меньшую роль.

Пусковым механизмом болезни является отложение циркулирующих из крови или образование *in situ* иммунных комплексов (ИК), содержащих антигены стрептококка, на ГБМ и/или в мезангии. Образование ИК *in situ* происходит во время острой фазы стрептококковой инфекции. Наиболее значимыми антигенами считаются пирогенный экзотоксин B (SpeB) и его предшественник — зимоген, эндострептозин (цитоплазматический антиген, обладающий стрептокиназной активностью) и нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса (NAPlr), обладающего высоким аффинитетом к структурам клубочков. При фиксации стрептококкового антигена в почечной ткани возможно развитие феномена молекулярной мимикрии с перекрестным взаимодействием антител с гломерулярными структурами. Иммунное воспаление развивается через 14–21 день. Антитела к NAPlr и SpeB выявляются у пациентов с ОГН как в острой фазе заболевания, так и на протяжении длительного времени после ремиссии.

Формирование в почечной ткани иммунных депозитов приводит к активации гуморальных систем воспаления, где ключевое значение придается системе комплемента, свертывающей

и антисвертывающей, кинин-калликреиновой системам, а также гистамину и серотонину. Каскад активации системы комплемента по альтернативному пути обеспечивает хемотаксис (C3a, C5a, C5–C7), прилипание (C3b) полиморфно-ядерных лейкоцитов и тромбоцитов, дегрануляцию базофилов и тучных клеток (C3a–C5a), приводит к формированию мембраноатакующего комплекса C5–C9.

Привлеченные в очаг воспаления провоспалительные клетки (полиморфно-ядерные лейкоциты: нейтрофилы, эозинофилы, моноциты-макрофаги, тромбоциты) распознают и представляют антиген, выделяют повреждающие лизосомальные ферменты (протеазы), супероксид-анионы (респираторный взрыв), стимулируют экспрессию адгезивных молекул, синтез активных липидов (фактор активации тромбоцитов, эйкозаноиды), цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухоли, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста типа β и др.), провоспалительных простагландинов, прокоагулянтных молекул, вазоактивных субстанций, позволяющих преодолеть эндотелиальный барьер и способствующих стимуляции и пролиферации гломерулярных эндотелиальных, эпителиальных и мезангиальных клеток.

Сопровождают и утяжеляют иммунное воспаление гемокоагуляционные (с образованием микротромбов в почечных сосудах) и гемодинамические нарушения. Общие и локальные гемодинамические особенности остронефритической стадии в основном обусловлены вазоконстриктивными эффектами лейкотриенов C4–D4 совместно с ангиотензином II и тромбоксаном A2.

Патоморфология

Изменения в почках при ОГН обусловлены отложением в капиллярах клубочков гетерологичных ИК и развитием интракапиллярного пролиферативного ГН, который в своем развитии проходит несколько фаз: экссудативную, экссудативно-пролиферативную, пролиферативную и фазу остаточных явлений. Клубочки увеличены, сосудистые петли полностью занимают полость капсулы. Капиллярные петли облитерированы набухшими и пролиферирующими эндотелиальными и мезангиальными клетками, мезангий инфильтрирован полиморфно-ядерными лейкоцитами. Экссудативные процессы ярко выражены, и в части случаев в полости капсулы может появлятся геморрагический экссудат при выраженном полнокровии капиллярных петель — геморрагическая форма. В некоторых клубочках пролиферирует эндотелий капсулы с образованием полулуний. Важное место занимают гемодина-

мические механизмы — адаптивная внутриклубочковая гипертензия. Внутриклубочковая гипертензия ведет к увеличению механической нагрузки на подоциты, гиперпродукции ангиотензина II, усугублению тяжести эндотелиальной дисфункции и дедифференциации подоцитов. Выраженность протеинурии зависит в том числе и от тяжести повреждения подоцитов. Повреждения клубочков сопровождаются лимфогистиоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией интерстиция и дистрофическими изменениями канальцев.

При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах обнаруживают фиксацию диффузного характера IgG, С3-фракции комплемента и фибриногена гранулярного характера.

При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают отложения электронно-плотного материала на эпителиальной стороне базальной мембраны клубочка — «горбы» (humps). Изменение отростков подоцитов связано с их повреждением иммунными комплексами, а также с развитием острой внутрипочечной гипертензии.

После выздоровления в течение нескольких месяцев могут наблюдаться мезангиальная пролиферация и синехии между капиллярами и капсулой. Однако у некоторых пациентов заболевание может сопровождаться образованием экстракапиллярных полулуний и приобретать черты быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

Клиническая картина

ОГН в большинстве случаев дебютирует яркой клинической картиной остронефритического синдрома — гематурия, протеинурия, артериальная гипертензия, острое почечное повреждение с четко прослеживаемой цикличностью, обусловленной патоморфологическими процессами.

Свое название постстрептококковый нефрит и получил по ведущему остронефритическому синдрому. Как правило, заболевание развивается спустя 2–3 нед после стрептококковой инфекции (ангины, скарлатины или стрептопиодермии). После стрептопиодермии латентный период может удлиняться до 3–6 нед. Появление клинических признаков острого нефритического синдрома одновременно с инфекцией или в первые 3 дня от ее начала заставляет усомниться в диагнозе ОГН и предположить синфарингитный синдром, характерный для IgA-нефропатии.

Типичными начальными симптомами являются отеки и/или изменение цвета мочи вследствие макрогематурии.

Гематурия — один из основных признаков болезни, встречающийся у 100% пациентов с ОГН. При этом макрогематурия

отмечается только у 50%. В этих случаях моча мутная и обычно темно-коричневого цвета. Такая окраска связана с окислением гемоглобина. Реже, при щелочной реакции, моча приобретает красный цвет и имеет вид мясных помоев.

Протеинурия – также обязательный признак ОГН и чаще бывает субнефротического уровня, но иногда довольно значима, и в ряде случаев (около 4%) может развиваться нефротический синдром (протеинурия нефротического уровня, гипоальбуминемия). Одновременно с гематурией или с небольшим интервалом появляются признаки ОПП: снижение фильтрационной способности почек, что в первую очередь приводит к снижению фильтрационной фракции натрия и развитию отека почечной ткани (нефросарка). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не является первопричиной и активируется вторично по отношению к развившейся гиперволемии. Поэтому, вероятно, в начале болезни в сыворотке крови можно отметить снижение концентрации ренина и повышение концентрации натрийуретического пептида. В настоящее время предполагается, что при остром нефритическом синдроме усиление независимой от антидиуретического гормона и альдостерона дистальной канальцевой реабсорбции воды и натрия возникает вследствие активации ряда эндотелиальных и мезангиальных факторов, нарушения баланса аутокоидов (простагландинов, кининов, оксида азота) и гиперэкспрессии натриевых каналов. Таким образом, механизм развития отеков при ОГН связан с резким падением фильтрационной способности почек и задержкой натрия: развивается гиперволемия. При развитии нефротического синдрома появляется дополнительный механизм отеков, уже в большей степени определяемый гипоонкотическим состоянием.

Клинически это проявляется уменьшением количества мочи (олигоанурия), снижением клубочковой фильтрации, развитием азотемии, появляются отеки, чаще сначала на лице. Лицо становится одутловатым, бледным. Отеки могут быть довольно выраженными, распространенными и достигать степени анасарки.

Азотемия бывает значительной и в ряде случаев сопровождается гиперкалиемией, которая приводит к нарушению сердечного ритма и проводимости. На ЭКГ появляются характерные изменения.

Синдром артериальной гипертензии имеет сочетанное происхождение, но в основном является следствием гиперволемии. Артериальная гипертензия регистрируется у большинства больных, при этом в 60% случаев бывает средней и тяжелой степени выраженности (>180/100 мм рт.ст.). На глазном дне видны

признаки отека зрительного нерва, геморрагии. Пациенты отмечают нарушения функции зрительного анализатора. Могут развиваться угрожающие жизни осложнения: отек мозга с признаками эклампсии (нестерпимые головные боли, тошнота, рвота, судороги, спутанное сознание) и нарушение кровообращения. Нарушение кровообращения чаще развивается по малому кругу (интерстициальный отек легких, легочная гипертензия с приступами сердечной астмы). К ранним признакам последней относят появление тахикардии, ритм галопа, расширение полостей сердца. Могут появляться гидроторакс и гидроперикард.

У части больных клиническая картина бывает стертой и проявляется лишь мочевым синдромом и умеренной нестойкой артериальной гипертензией, а у 20–30% больных артериальной гипертензии может и не быть.

Клиническая картина различается в зависимости от возраста. Так, у взрослых по сравнению с детьми отмечены более высокая частота гипертензии (60 и 83% соответственно), более высокая частота нефротической протеинурии (20 и 4% соответственно), сердечной недостаточности (43 и >5% соответственно) и азотемии (83 против 25–40%).

Лабораторная диагностика

Методы исследования

Микробиологические исследования. В связи с тем что ОПСГН развивается через нескольких недель после активной стрептококковой инфекции, только у 25% больных можно высеять чистую культуру стрептококка из зева или с поврежденной поверхности кожи.

Общий анализ крови. Концентрация гемоглобина может снижаться, отражая активность иммуновоспалительного процесса, и отчасти за счет разведения крови в рамках гиперволемии. СОЭ умеренно повышена. При активной стрептококковой инфекции может быть лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

Общий анализ мочи. Относительная плотность мочи, как правило, не изменяется. Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия разной степени выраженности. *Лейкоцитурия* асептическая и на начальных этапах болезни может быть довольно выраженной.

Суточная протеинурия определяется для учета суточной экскреции белка. Протеинурия неселективная. При нарастании протеинурии возможно формирование гипопротеинемии — развитие нефротического синдрома.

Анализ мочи по Нечипоренко уточняет степень выраженности гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии.

Проба по Зимницкому: относительная плотность мочи на начальных этапах заболевания остается сохранной. На ста-

дии выздоровления при полиурии может наблюдаться временное снижение относительной плотности мочи.

Биохимический анализ крови может выявлять повышенный уровень азотистых шлаков (креатинин, азот мочевины, мочевая кислота) и электролитов (калия и натрия).

Важен расчет функциональных показателей — СКФ и фильтрационной фракции натрия. СКФ рассчитывается по экскреции креатинина сыворотки крови (проба Реберга–Тареева) или по расчетным формулам по уровню эндогенного креатинина (по формуле Кокрофта или MDRD). СКФ обычно снижена.

Контроль СКФ важен для выбора адекватной дозы препаратов. Расчетный показатель фильтрационной фракции натрия полезен для оценки тяжести острого повреждения почек.

Уровень сывороточных белков может быть нормальным или несколько сниженным за счет разведения крови в случаях выраженной гиперволемии. Может отмечаться гипергаммаглобулинемия. При уменьшении объема циркулирующей крови уровень сывороточных белков нормализуется.

В случаях развития нефротического синдрома развиваются выраженная гипоальбуминурия и гипопротеинемия. Изменяется соотношение глобулинов за счет повышения α_2-фракции. Гиперхолестеринемия часта, но не является обязательным признаком.

Коагулограмма. При тяжелом течении болезни и присоединении нефротического синдрома отмечаются выраженная гиперфибриногенемия и повышение отдельных факторов свертывания, определяются в большом титре продукты деградации фибриногена, снижение концентрации антитромбина III.

Иммунологические тесты. Выявление повышенного титра антистрептококковых антител является доказательством недавно перенесенной стрептококковой инфекции. Диагностическое значение имеет повышение титра антистрептолизина О, но чувствительность данного метода низка в тех случаях, когда причиной ОГН является стрептодермия. Значительно чаще после стрептококкового импетиго возрастает титр антидезоксирибонуклеазы В и антигиалуронидазы.

В ряде случаев отмечают повышение концентрации иммуноглобулинов А (часто после недавно перенесенного инфекционного процесса), М и G, обнаруживают появление положительных титров ревматоидного фактора и СРБ.

У 90% пациентов в начальной стадии заболевания определяется значительное снижение концентрации в сыворотке показателей гемолитической активности комплемента, особенно его фракций С3 и СН50. При этом уровни С4 и С2 обычно остаются

в пределах нормы или незначительно снижаются. Уровни С3 и СН50 возвращаются к норме через 4–8 нед от начала заболевания. Сочетание снижения С3 с нормальным уровнем С4 является проявлением типичного для ОГН альтернативного пути активации комплемента.

ЭКГ. Могут отмечаться изменение электрической оси сердца, признаки перегрузки левых отделов сердца, легочной гипертензии, а также дисэлектролитные нарушения (признаки внутриклеточной гиперкалиемии).

ЭхоКГ может выявить дилатацию полостей, повышение давления в легочной артерии, наличие жидкости в перикарде.

Рентгенография грудной клетки. Признаки застоя в малом круге кровообращения, интерстициальный отек, гидроторакс и гидроперикард.

УЗИ почек. Почки не изменены. Может отмечаться некоторое увеличение (более 120×65×50 мм), отечность паренхимы. При допплеровском картировании признаки ишемии.

Исследование глазного дна. Обусловленные гиперволемией и АГ: сужение артериол, феномен патологического артериовенозного перекреста, отек соска зрительного нерва, возможны кровоизлияния.

Мониторирование АД полезно для выявления АГ, не замечаемой больным.

Диагностика

Для диагностики ОПСГН необходимо выявление симптомов самого гломерулонефрита и подтверждение недавней стрептококковой инфекции. Наряду с анамнезом об этом могут свидетельствовать и остаточные явления стрептодермии, и регионарный лимфаденит, и шелушение кожи после скарлатины. Предшествующая инфекция может быть доказана выделением из зева или с поверхности кожи чистой культуры β-гемолитического стрептококка группы А и/или высоким титром антистрептококковых антител. Для подтверждения диагноза в большинстве случаев не требуется выполнения биопсии почки. Тем не менее важно отметить, что острым нефритическим синдромом могут дебютировать и другие первичные и вторичные гломерулонефриты. Все перечисленные выше клинико-лабораторные характеристики ОГН, включая высокий титр антистрептококковых антител и снижение С3, не обладают абсолютной специфичностью, и одним из важнейших отличий ОГН от других гломерулонефритов является быстрое спонтанное купирование клинических проявлений. В связи с этим в тех случаях, когда в течение 2 нед не отмечается значительного улучшения в состоянии больного и сохраняется высокая нефри-

тическая активность, необходима морфологическая верификация диагноза.

Дифференциальная диагностика

ОГН необходимо дифференцировать от обострения хронического гломерулонефрита, поражения почек при системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха), инфекционный эндокардит, АНЦА – ассоциированные васкулиты (гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит), дебют которых может проявляться почечными масками.

Для обострения хронического гломерулонефрита характерно упорное течение обострения, не склонного к спонтанной ремиссии. При развити ГН в рамках системного заболевания важны выявление экстраренальных проявлений болезни, скрининг специфических серологических маркёров. Биопсия почки с определением морфологического субстрата заболевания и локально-тканевая серологическая диагностика являются наиболее весомыми диагностическими мероприятиями при проведении дифференциальной диагностики.

Течение заболевания

Острый постстрептококковый нефрит в большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением. Однако в 5–10% случаев может отмечаться хронизация процесса.

Для ОПСГН характерно так называемое циклическое течение с достаточно быстрым ослаблением и купированием клинических проявлений. Диурез обычно возрастает к концу 1-й недели заболевания, отеки и артериальная гипертензия купируются к 10–14-му дню болезни, а уровень креатинина сыворотки крови нормализуется через 3–4 нед. Изменения в анализах мочи могут сохраняться значительно дольше, что объясняется медленной элиминацией субэпителиальных иммунных комплексов. Микрогематурию и невысокую протеинурию часто выявляют в течение 3–6 мес от начала заболевания, но иногда и более длительное (до полутора лет) время. Повторные эпизоды ОПСГН встречаются крайне редко. Неблагоприятными прогностическими факторами хронизации процесса являются:

- анурия или персистенция олигурии более 3 нед;
- прогрессирующее повышение показателей азотемии;
- развитие нефротического синдрома;
- персистирующая АГ;
- снижение комплемента или только С3-фракции более 8 нед;
- заболевание почек в анамнезе или в семье.

Течение болезни считается затянувшимся при сохранении мочевых симптомов, АГ или неполном восстановлении функции почек более 6 мес.

Редко активность болезни не уменьшается и может отмечаться прогрессирующее нарастание почечной недостаточности. В этом случае при биопсии почки можно диагностировать полулуния.

Лечение

Лечение включает комплекс режимных, диетических и медикаментозных воздействий, направленных на:

- лечение стрептококковой инфекции у больного и его ближайшего окружения;
- лечение остронефритического синдрома:
  - уменьшение отеков;
  - поддержание водно-электролитного баланса;
- лечение осложнений (энцефалопатия, гиперкалиемия, отек легких, ОПН);
- уменьшение активности иммунного воспаления при затянувшемся течении, присоединении нефротического синдрома или прогрессирующей почечной недостаточности.

Госпитализация. Пациентам с острым нефритом в связи с высоким риском развития осложнений остронефритического синдрома показана госпитализация, средняя продолжительность которой составляет 6–8 нед. Обязательной госпитализации подлежат дети, больные старше 60 лет и пациенты с ранее диагностированной АГ и при признаках значимого нарушения функции почек либо левожелудочковой недостаточности и/или эклампсии.

Временная нетрудоспособность. Общая продолжительность временной нетрудоспособности при неосложненном течении составляет 6–10 нед.

Режим. На первых этапах болезни, особенно при выраженных отеках и АГ, показано соблюдение постельного режима, что оправдано улучшением кровообращения в горизонтальном положении. Рекомендуется соблюдение постельного режима минимум 2 нед, но при отсутствии улучшения его длительность необходимо продлить до восстановления диуреза и улучшения лабораторных показателей.

В последующем необходим щадящий режим в течение года с ограниченной физической нагрузкой. Необходимо избегать переохлаждений и контактов с инфицированными больными. Прививки и вакцинации в течение года проводить не рекомендуется.

Диета. Диетические мероприятия важны и во многом определяют объем медикаментозной терапии.

- Ограничить потребление натрия (до 1–2 г в день).
- Ограничить потребление жидкости (при выраженных отеках и анурии): в первые сутки жидкость лучше не употреблять, в последующем потребление жидкости должно соответствовать количеству выделенной мочи за предыдущие сутки плюс 200–400 мл в зависимости от уровня АД.
- У взрослых при значительном снижении СКФ, олигурии ограничить прием белка (до 0,5 г/кг в день).

Лечение стрептококковой инфекции

В первые дни болезни целесообразно назначить антибиотики из группы пенициллинов (ампициллин — 2000 ЕД/сут, феноксиметилпенициллин — 900–1800 мг/сут в течение 7–10 дней, в комбинации с клавулановой кислотой, например аугментин* по 2000 мг/сут). Как альтернатива могут использоваться цефалоспорины III поколения или макролиды (макропен*, сумамед*, клацид* — 500 мг/сут), особенно при указании на ранее установленную непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда и цефалоспоринов. Доза антибиотика должна определяться клубочковой фильтрацией и степенью активности стрептококковой инфекции. При амбулаторном режиме лечению антибиотиками должны подвергаться все члены семьи.

Этиотропная терапия особенно показана, если болезнь развивается после перенесенного фарингита, тонзиллита, поражения кожи, при положительных результатах посевов с кожи, зева, а также при обнаружении нарастающих высоких титров стрептококкового антигена или как косвенный аргумент — нарастание титров антистрептолизина О в крови. Длительная настойчивая антибактериальная терапия необходима при развитии острого нефрита в рамках сепсиса, в том числе инфекционного эндокардита.

Показана санация очагов инфекции. Тонзиллэктомия показана не ранее чем через 6 мес после исчезновения клинических признаков болезни, особенно при хронических формах тонзиллита с указанием в анамнезе изменений в анализах мочи.

Лечение остронефритического синдрома

Лечение отеков. В основе отеков при ОГН лежит гиперволемия, и немедикаментозные методы лечения, такие как ограничение натрия и воды, остаются основополагающими.

Медикаментозная терапия. Мочегонные препараты

Диуретиком выбора является фуросемид — 80–120 мг (при олигурии назначают внутривенно), поскольку гипотиазид*

может не оказать эффекта при снижении СКФ. Доза определяется уровнем сывороточного креатинина.

Спиронолактоны и триамтерен не применяют из-за угрозы развития гиперкалиемии.

Диуретики как компонент антигипертензивной терапии снижают потребность в других препаратах.

Лечение артериальной гипертензии. Контроль умеренной артериальной гипертензии (диастолическое АД <100 мм рт.ст.) обычно достигается диетой с ограничением натрия и воды, соблюдением постельного режима и применением диуретиков (фуросемид).

При более выраженной и стойкой гипертензии необходимо добавление других препаратов. Предпочтение отдается вазодилататорам — блокаторам кальциевых каналов (нифедипин по 10 мг повторно в течение суток); использование ингибиторов АПФ должно быть осторожным из-за риска гиперкалиемии.

Гипертоническая энцефалопатия (некупируемые головная боль, тошнота, рвота) вследствие отека мозга — введение фуросемида в больших дозах. При развитии судорожного синдрома — парентеральное введение диазепама (реланиум*) (в отличие от других противосудорожных препаратов метаболизируется в печени и не выводится почками), при необходимости интубация.

Отек легких, осложняющий течение остронефритического синдрома, — обычно следствие гиперволемии, обусловленной задержкой натрия и воды, а не сердечной недостаточности. Дигиталис-антидот БМ* в этом случае неэффективен и может вызвать интоксикацию. Лечение включает мероприятия, направленные на снижение гидростатического давления в легочных сосудах и сокращение венозного притока к сердцу. Наряду с мочегонными препаратами назначают нитраты.

Общие мероприятия включают создание положения с высоким изголовьем, ингаляции кислорода, аспирацию пены, пеногасители, при показаниях ИВЛ, ограничение натрия и воды.

Медикаментозные мероприятия при отеке легких

- Петлевые диуретики: фуросемид (лазикс*) по 40–80 мг струйно, затем можно капельно, при необходимости до 200 мг, при резистентности к фуросемиду можно провести кровопускание.
- Наркотические анальгетики и нейролептики: морфин по 2–5 мг внутривенно, фентанил по 1–2 мл 0,005% внутривенно или внутримышечно, дроперидол по 2–4 мл 0,25% или таламонал* (дроперидол + фентанил).
- Вазодилататоры: дозированное введение нитроглицерина, натрия нитропруссида по 0,1 мкг/кг в минуту, изосорбида динитрата по 1 мг/ч.

- Для уменьшения сопутствующей бронхообструкции преднизолон по 30–100 мг внутривенно, эуфиллин* 2,4% по 10–20 мл.

При особо выраженной гиперволемии показаны сеансы гемодиализа в режиме ультрафильтрации.

Острая почечная недостаточность. Длительная олигурия при ОГН встречается у 5–10% больных. Лечение в этих случаях требует резкого ограничения натрия и воды, калия и белка в диете. При нарастающих азотемии и гиперкалиемии показан гемо- или перитонеальный диализ.

Умеренная гиперкалиемия при ОГН наблюдается часто, тяжелая гиперкалиемия требует экстренных мероприятий — больших доз лазикса* для стимуляции калийуреза, внутривенного введения инсулина, глюкозы, кальция и бикарбоната натрия. При развитии жизненно опасной гиперкалиемии — срочное проведение гемодиализа.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессоры назначают при присоединении нефротического синдрома, который в течение 2 нед самостоятельно не купируется, и/или при неполном восстановлении функции почек. Основу терапии составляют глюкокортикоиды. Преднизолон назначают внутрь (по 1,0–1,2 мг/кг в сутки взрослым и по 60 мг/м^2 в сутки детям). Длительность терапии зависит от эффективности, но не менее 3 нед, с последующим медленным снижением после достижения полной ремиссии.

Применение высокодозных внутривенных пульсов метилпреднизолона (по 10–15 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 1–3 дней) повышает эффективность лечения. Однако пульс-терапия должна проводиться с большой осторожностью при сохраняющихся симптомах гиперволемии или поддерживаться ультрафильтрацией.

Больным с картиной быстропрогрессирующего ГН показана биопсия почки.

Если обнаруживаются полулуния, рекомендуется курс пульс-терапии метилпреднизолоном (по 500–1000 мг внутривенно ежедневно в течение 3–5 дней). Цитостатики могут использоваться при отсутствии признаков активной инфекции. При необходимости лечение может проводиться при экстракорпоральной поддержке (сеансы гемодиализа).

Коррекция гемостаза. При нарушениях гемостаза при выраженной гиперкоагуляции и риска тромбозов можно применять антикоагулянты и антиагреганты. В случаях развития ДВС-синдрома — переливание свежезамороженной плазмы.

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при ОГН неоправданно и опасно из-за риска ухудшения функции почек.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение может проводиться не ранее чем через 6 мес после исчезновения клинических признаков болезни. Рекомендуются санатории общего типа без резкой смены климатических условий. После ОГН лечение на курортах с сухим пустынным климатом не показано (только для больных с изолированным нефротическим синдромом). Противопоказаны инсоляции.

Диспансеризация

После перенесенного ОГН больной должен быть под диспансерным наблюдением в течение 2 лет.

В течение 6 мес после выписки больной должен посещать врача каждый месяц. Контролируются общий анализ мочи, в том числе и по Нечипоренко, общий анализ крови, биохимический анализ с определением показателей общего белка и азотистых шлаков (креатинина, мочевины). Самостоятельный контроль больными АД.

В последующие 1,5 года обследование повторяется каждые 3 мес.

В течение 2 лет показано соблюдение диеты с ограничением соли, продуктов, богатых пуриновыми основаниями. Вместе с тем диета должна содержать адекватную возрасту квоту животного белка. Полезны соки и компоты. Курение, употребление алкоголя, наркотиков, биологических добавок и лекарств, в том числе фитопрепаратов, содержащих нефротоксичные вещества, должны быть исключены.

После выздоровления показана лечебная физкультура. Плавание, длительная ходьба и чрезмерно подвижные спортивные игры противопоказаны. Противопоказаны также тяжелый физический труд, работа в условиях резкой смены температурного режима, а также в контакте с токсичными веществами.

Прогноз

В большинстве случаев (90–93%) исход заболевания — полное выздоровление. У части больных могут быть рецидивы при сохранении источника инфекции или определенных ситуациях повторного инфицирования стрептококками. Хронизация процесса возможна с трасформацией в одну из форм мезангиальных нефритов.

Другие формы ОГН

Острый нефрит, индуцированный другими этиологическими факторами, может иметь иную морфологическую и клиническую картину.

Так, при паразитарных заболеваниях чаще наблюдается мембранозный гломерулонефрит, а при злоупотреблении алкоголем – мезангиопролиферативный нефрит (IgA-нефропатия). Клиническая картина при этом может быть разнообразной и проявляться как небольшим мочевым синдромом, так и тяжелым гломерулонефритом. Лекарственные или поствакцинальные нефриты могут бытьт обусловлены болезнью с минимальными изменениями и проявляться нефротическим синдромом.

Острый гломерулонефрит, вызванный укусами ядовитых насекомых, а также различными аллергенами (том числе и пищевыми), развивается после воздействия аллергизирующего фактора с разными интервалами. Клинически характеризуется развитием нефротического синдрома, иногда с нарушением функции почек. Морфологическая картина при этом может быть различной (чаще мезангиопролиферативный нефрит, но может быть мембранозный нефрит, минимальные изменения, иногда с выраженным интерстициальным компонентом).

Для постановки диагноза важен сбор анамнеза.

Нефротический синдром может развиваться следом за другими аллергическими проявлениями: дерматит, бронхиальная астма, панкреатит, но иногда как единственное очевидное проявление аллергии. Помимо признаков нефротического синдрома в крови выявляется в высоком титре IgE.

Лечение

Если этиологический фактор уточнен и может быть элиминирован, то вероятна спонтанная ремиссия гломерулонефрита. Обычно тактика выжидательная. Однако если заболевание протекает с тяжелым нефротическим синдромом или с прогрессирующим снижением функции почек, показано лечение глюкокортикоидами. Иногда наблюдается хронизация процесса, особенно при повторном воздействии этиологического фактора.

Прогноз

Непосредственный исход заболевания представляется благоприятным, особенно в детском возрасте. На первых этапах болезни прогноз зависит от угрожающих осложнений остронефритического синдрома: поражения центральной нервной системы (эклампсия, судороги), развития инсультов на фоне тяжелой АГ и гиперкоагуляции, сердечной недостаточности, ОПН. В дальнейшем прогноз в отношении выздоровления может ухудшать присоединение нефротического синдрома, что иногда наблюдается спустя 2–3 нед. Развитие нефротического синдрома в дебюте заболевания встречается редко и требует исключения других причин повреждения почек. Отдаленный

прогноз при ОГН не всегда благоприятный и может зависеть от определенных эпидемиологических факторов (спорадические или эпидемические случаи), возраста и расовой принадлежности пациента, наличия сопутствующих заболеваний. В некоторых случаях длительно сохраняются протеинурия и АГ, развивается медленно прогрессирующее хроническое заболевание почек с формированием конечной стадии болезни почек через (10–40 лет после начальных проявлений ОГН). Эти поздние ренальные осложнения ассоциируются с гломерулярным склерозом при нефробиопсии и обусловлены необратимым повреждением значительного количества клубочков в острую фазу болезни с последующим развитием компенсаторной гиперфильтрации и неиммунного повреждения оставшихся гломерул. Таким пациентам необходима нефропротективная терапия. У ряда пациентов, не подвергавшихся нефробиопсии, первоначальный клинический диагноз ОГН может оказаться ошибочным и хроническая болезнь почек может быть следствием другого пролиферативного гломерулонефрита.

5.2. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Н.А. Мухин, Е.М. Шилов

Синонимы

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) называют также подострым, злокачественным. Общепринятый морфологический термин, используемый для обозначения БПГН, – экстракапиллярный гломерулонефрит.

Определение

Клиническое определение быстропрогрессирующего гломерулонефрита основано на оценке темпа ухудшения функции почек: рост креатининемии в 2 раза и более наблюдают каждые 3 мес. Иногда терминальная почечная недостаточность развивается очень быстро (в течение нескольких недель).

Общепринятый морфологический эквивалент понятия «БПГН», обнаруживаемый у большинства пациентов, – экстракапиллярный гломерулонефрит, при котором более чем в 50% почечных клубочков выявляют экстракапиллярные клеточные или фиброзно-клеточные полулуния.

Необходимо подчеркнуть, что далеко не всегда удается констатировать точное соответствие морфологических изменений почечной ткани и клинических данных: у части больных быстропрогрессирующим нефритом характерные гломерулярные полулуния в достаточном количестве могут отсутствовать, что всегда следует рассматривать как ургентную ситуацию.

Классификация

Общепринято разделение БПГН на иммунопатогенетические типы (табл. 5-1). Признаками, положенными в основу данной классификации, служат определяемый при иммунофлюоресцентной микроскопии тип свечения антител в образцах ткани почки, полученных при биопсии, и наличие определенных сывороточных маркёров АНЦА, анти-БМК-антител.

Таблица 5-1. Иммунопатогенетические типы быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Патогенетический тип	Тип свечения при иммунофлуоресцентной микроскопии почечной ткани	Сывороточные маркеры		
		Анти-БМК-АТ	АНЦА	Снижение активности комплемента сыворотки крови
I	Линейное	+	–	–
II	Гранулярное	–	–	+
III	Как правило, не обнаруживается	–	+	–

Тип I (антительный, анти-БМК-нефрит) существует изолированно или сочетается с поражением легких (легочно-почечный синдром, синдром Гудпасчера). Циркулирующие антитела к БМК удается выявить в сыворотке крови.

При II типе (иммунокомплексном) депозиты иммунных комплексов обнаруживают в мезангии и стенке капилляров почечного клубочка. Характерных серологических маркеров нет, за исключением снижения активности комплемента сыворотки крови, которое может косвенно указывать на связь БПГН с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией (СКГ) или СКВ.

Почечное поражение при III типе (малоиммунном) БПГН определяется клеточными иммунными реакциями, индуцируемыми АНЦА. БПГН III типа может быть локально-почечным или, сочетаясь с поражением других органов, существовать как одно из проявлений системных некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит).

Более половины всех случаев БПГН относится к III типу, частота I и II типа примерно одинакова (20–25%).

Диагностика

БПГН диагностируют на основании оценки темпа ухудшения фильтрационной функции почек и выделения ведущего н

логического синдрома (остронефритический и/или нефротический).

Наряду с динамической оценкой биохимических параметров крови (в том числе креатининемии с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации и калиемии), показателей периферической крови (обязательна оценка сывороточного содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) необходимо также исследование сывороточной концентрации иммуноглобулинов A, M и G, комплемента, АНЦА с типированием их по фракциям (антитела к миелопероксидазе, антитела к протеинкиназе 3), анти-БМК-антител.

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 небходимо выполнять и при выраженной, требующей проведения ГД, почечной недостаточности.

БПГН следует дифференцировать от состояний, клинически его воспроизводящих (табл. 5-2), при которых тактика лечения существенно отличается. Следует тем не менее иметь в виду, что ни одно из хронических заболеваний почек не исключает возможности присоединения БПГН.

Лечение

Основной принцип лечения БПГН — максимально активная иммуносупрессивная терапия даже при выраженном ухудшении функционального состояния почек. При БПГН риск нежелательных явлений, обусловленных агрессивной иммуносупрессивной терапией, меньше, чем вероятность необратимого ухудшения функционального состояния почек и связанного с этим фатального исхода.

До получения результатов морфологического исследования почечной ткани, полученной при биопсии, необходимо начать пульс-терапию метилпреднизолоном. Циклофосфамид в сверхвысоких дозах присоединяют в первую очередь при III типе БПГН и наличии АНЦА в сыворотке крови.

Эффективность иммуносупрессивной терапии существенно повышается при одновременном проведении плазмафереза, который абсолютно показан всем больным с синдромом Гудпасчера [антительный (I) тип БПГН]. Плазмаферез желательно проводить перед очередной инфузией циклофосфамида. При II (иммунокомплексном) типе БПГН плазмаферез

Таблица 5-2. Дифференциальная диагностика быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Состояния, воспроизводящие БПГН	Отличия
АФС (и другие ТМА)	Наличие сывороточных антител к кардиолипину классов IgM и IgG и/или антител к β-гликопротеиду. Повышение плазменной концентрации D-димера, продуктов деградации фибрина. Отсутствие или малая демонстративность изменений мочи (обычно «следовая» протеинурия) при выраженном снижении СКФ. Клинические проявления артериальных (острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и венозных (сетчатое ливедо, тромбоз глубоких вен голеней, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз почечных вен) сосудов. Связь с инфекционной диареей (при ГУС)
Склеродермическая нефропатия	Кожные и органные признаки системной склеродермии. Выраженный и некупируемый подъем АД. Отсутствие изменений мочи
ОКН	Связь с приемом лекарственного препарата (особенно НПВП, ненаркотического анальгетика, антибактериального препарата). Макрогематурия (возможно отхождение сгустков крови). Быстрое развитие олигоанурии
Острый ТИН	Как правило, четкая причина (прием лекарственного препарата, саркоидоз). Снижение относительной плотности мочи при отсутствии выраженной протеинурии
Холестериновая эмболия внутрипочечных артерий и артериол*	Связь с эндоваскулярной процедурой, тромболизисом, тупой травмой живота. Выраженный подъем АД. Признаки острофазового ответа (лихорадка, потеря аппетита, массы тела, артралгии, увеличение СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка). Гиперэозинофилия, эозинофилурия. Сетчатое ливедо 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 БПГН, в том ч
ассоциированного.

менее обоснован, за исключением HCV-ассоциированной СКГ, при которой также целесообразна противовирусная терапия (интерферон альфа в сочетании с рибавирином). Больные гранулематозом Вегенера, как правило, нуждаются в длительном приеме циклофосфамида; при микроскопическом полиангиите возможен прием азатиоприна.

Выраженность почечной недостаточности, как правило, ограничивает применение метотрексата при БПГН. Положительный опыт применения циклоспорина пока исчерпывается отдельными наблюдениями. Для достижения ремиссии БПГН III типа (в рамках гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита) с успехом применяли внутривенный иммуноглобулин, не позволивший тем не менее полностью отказаться от стандартных схем иммуносупрессивной терапии. Для индукции ремиссии БПГН при гранулематозе Вегенера у пациентов, не переносящих циклофосфамид, возможно применение микофенолата мофетила, хотя его обоснованность требует уточнения в специально планируемых контролируемых клинических исследованиях. Продолжаются контролируемые исследования, посвященные оценке эффективности ритуксимаба (моноклональных антител к CD20) при гранулематозе Вегенера: показано, что этот препарат способен уменьшать сывороточный титр АНЦА. Следует однако подчеркнуть, что обоснование применения того или иного иммунодепрессанта при БПГН требует включения в контролируемые исследования пациентов с соответствующими исходными характеристиками. Без предварительного проведения клинических исследований лечения БПГН, очевидно, нельзя полностью экстраполировать лечебные тактики, оказавшиеся эффективными при других органных поражениях.

С учетом установленной на экспериментальных моделях роли происходящих из костного мозга клеток в репарации костной ткани можно предполагать высокую эффективность этого лечебного подхода при БПГН. При экспериментальном гломерулонефрите инъекции костно-мозговых клеток приводили к уменьшению выраженности инфильтрации почечной ткани макрофагами, снижению распространенности гломерулосклероза, улучшению функции почек и увеличению выживаемости животных. Показано также, что инъекции происходящих из костного мозга клеток-предшественниц эндотелиоцитов при экспериментальном гломерулонефрите сопровождаются уменьшением выраженности повреждения клубочковых эндотелиоцитов и активации мезангиоцитов. В ближайшем будущем целесообразна попытка применения этого лечебного подхода и в клинических исследованиях.

Дальнейшее ведение

Больные БПГН нуждаются в длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии и контроле показателей, характеризующих функциональное состояние почек, а также изменений мочи. Обоснованно и применение методов нефропротективной терапии (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины).

При развитии терминальной почечной недостаточности начинают программный ГД или выполняют трансплантацию почки.

Прогноз

До применения активной иммуносупрессивной терапии почти у 100% пациентов в течение года развивалась терминальная почечная недостаточность. С применением этого лечения более чем у 80% пациентов удается добиться ремиссии. Прогноз при системных заболеваниях может определяться также поражением других органов (сердечно-сосудистая система, легкие).

Вероятность терминальной почечной недостаточности возрастает по мере увеличения числа почечных клубочков с полулуниями. Показано, что при поражении 30% и более почечных клубочков у всех пациентов в течение 2 лет возникает потребность в программном ГД. Потребность в ГД в дебюте болезни и пожилой возраст также ухудшают прогноз. При малоиммунном (pauci, III тип) БПГН на стадии ESRD риск необратимого ухудшения функционального состояния почек возрастает в 1,8 раза при увеличении числа полностью склерозированных клубочков на 10% и в 1,5 раза при повышении количества клубочков с полулуниями на 10%. Выраженное поражение почечного тубулоинтерстиция, экспрессия его структурами ТФР-β и мембраноатакующего комплекса комплемента (фракции C5b–C9) свидетельствуют в пользу высокой вероятности отсутствия ответа на лечение.

Выживаемость почечного трансплантата у больных БПГН в течение 1 года достигает 90%. Риск рецидива заболевания в почечном трансплантате может быть несколько выше при некоторых системных заболеваниях.

5.3. Мезангиопролиферативный (IgA) нефрит

Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская

Синонимы

Термин «IgA-нефропатия» используют для обозначения нозологической формы, морфологический вариант которой — мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН).

Определение

МПГН характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием. Это достаточно частый морфологический тип гломерулонефрита, отвечающий всем критериям иммуновоспалительного заболевания. Для МПГН характерны протеинурия (от стойко умеренной до нефротической), гематурия, АГ. Течение МПГН относительно благоприятное: десятилетняя выживаемость (до наступления терминальной почечной недостаточности) составляет около 80%. В настоящее время принято выделять различные клинико-морфологические варианты МПГН в зависимости от класса иммуноглобулинов, преобладающих в клубочковых депозитах.

Основное место среди вариантов этого заболевания занимает гломерулонефрит с отложением в клубочках иммуноглобулина А (IgA-нефрит). Термины «IgA-нефрит» или «IgA-нефропатия» постепенно заменяют термин «мезангиопролиферативный гломерулонефрит», хотя наряду с IgA-нефритом мезангиопролиферативные нефриты включают также гломерулонефрит с отложениями C3 и IgG, а также с депозитами IgM.

IgA-нефропатия (болезнь Берже) характеризуется отложением IgA в мезангиальной области почечных клубочков. Это самая распространенная форма ХГН во всех странах мира.

Клинические и морфологические проявления IgA-нефропатии значительно варьируют. Клиническая картина меняется от бессимптомной гематурии до БПГН, но чаще представлена микрогематурией или рецидивирующей макрогематурией; отмечаются также эпизоды ОПН, которые спонтанно разрешаются. Болезнь часто прогрессирует с развитием ХПН. Морфологическая картина представлена спектром изменений, но основной диагностический признак — значительные мезангиальные отложения IgA и пролиферация мезангиальных клеток.

Классификация

МПГН разделяют в зависимости от типа иммуноглобулина, преобладающего в составе депозитов, откладывающихся в почечных клубочках.

IgA-нефропатия встречается или как изолированное почечное заболевание (первичная IgA-нефропатия, болезнь Берже), или как проявление системных болезней (вторичная IgA-нефропатия), в первую очередь геморрагического васкулита (пурпура Шенлейна–Геноха), а также анкилозирующего спондилита, хронической HBV- и HCV-инфекции, некоторых

хронических заболеваний кожи (атопический дерматит, герпетиформный дерматит Дюринга).

Клиническая картина

IgA-нефропатия имеет два наиболее частых клинических варианта: повторные эпизоды макрогематурии и персистирующая микрогематурия. Наиболее частое клиническое проявление — рецидивирующая макрогематурия, обычно совпадающая с инфекцией верхних дыхательных путей или, реже, с гастроэнтеритом, в начале болезни ее наблюдают у 40–50% больных. У 30–40% пациентов болезнь протекает бессимптомно, ее выявляют только при исследовании мочи (наличие эритроцитов, эритроцитарных цилиндров и протеинурии). Болезнь впервые может проявиться признаками острой или хронической почечной недостаточностью.

- *Гематурия.* У многих пациентов болезнь характеризуется рецидивами макрогематурии, которые у 80% больных сочетаются с инфекцией верхних дыхательных путей (синфарингитная гематурия). Макрогематурия появляется одновременно с началом болезни или в ближайшие 2–3 сут; сохраняется не менее 3 дней, у трети больных ей сопутствует боль в пояснице (предположительно из-за растяжения капсулы почки). Цвет мочи обычно бурый (наличие сгустков крови нетипично). Начало болезни с эпизодов макрогематурии более свойственно молодым больным, в то время как изолированная микрогематурия чаще наблюдается у больных старшего возраста. Эпизоды макрогематурии могут совпадать с рядом других инфекций: ИМП, пневмонией, сепсисом, остеомиелитом, острым гастроэнтеритом, гриппом, инфекционным мононуклеозом. Макрогематурию провоцируют вакцинации, физическая нагрузка, травмы. В промежутках между эпизодами макрогематурии наблюдают персистирующую микрогематурию, протеинурию или оба признака вместе.
- *Протеинурия* у больных IgA-нефропатией редко возникает без гематурии. Протеинурия обычно небольшая (<1 г/сут), нефротического уровня достигает приблизительно у 5% больных, чаще у детей и подростков. Нефротическая протеинурия появляется на разных стадиях болезни: как в дебюте, так и на далеко зашедшей стадии болезни. У больных с большой протеинурией и нефротическим синдромом в почечных биоптатах наряду с депозитами IgA выявляют диффузный пролиферативный гломерулонефрит или минимальные изменения при световой микроскопии.

- *Острая почечная недостаточность* в сочетании с АГ, отеками и олигурией встречается менее чем у 5% больных и имеет в своей основе два различных механизма – тяжелое острое иммунное повреждение с развитием некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями или преходящую окклюзию канальцев эритроцитами, при разрешении которой функция почек, как правило, восстанавливается.
- *Артериальную гипертензию* чаще обнаруживают при продолжительном существовании IgA-нефропатии, особенно при развитии ХПН.
- *Хроническая почечная недостаточность* развивается не у всех больных IgA-нефропатией и обычно прогрессирует медленно. Терминальная стадия ХПН каждый год наступает у 1–2% всех больных IgA-нефропатией.

Диагностика

Физикальное обследование

У небольшой части больных IgA-нефропатией при физикальном обследовании обнаруживают АГ; все остальные проявления, как правило, минимальны.

Лабораторные исследования

- Первый шаг в подтверждении диагноза IgA-нефропатии – выявление в осадке мочи эритроцитов или эритроцитарных цилиндров (последние указывают на повреждение клубочков).
- Количественная оценка протеинурии – определение белка в суточной моче или измерение отношения белок/креатинин (в норме составляет около 0,1). У больных старше 50 лет с протеинурией целесообразно проведение электрофореза белков мочи для исключения наличия моноклональных легких цепей в качестве причины протеинурии.
- Оценка почечной функции по клиренсу эндогенного креатинина или расчет СКФ по формулам Кокрофта–Голта или MDRD.
- Измерение уровня IgA в сыворотке крови (повышен в период обострения у 50% больных) имеет лишь относительное клиническое значение, поскольку этот параметр малочувствителен и малоспецифичен.

Диагноз IgA-нефропатии подтверждают результаты морфологического исследования ткани почки, полученной при биопсии, – обнаруживают гранулярные депозиты IgA в мезангиальной области клубочков.

При световой микроскопии обычно выявляют очаговую или, чаще, диффузную мезангиальную пролиферацию с расширением внеклеточного матрикса. Спектр морфологических изменений достаточно широкий: от нормальной картины до умеренной и тяжелой интракапиллярной или экстракапиллярной пролиферации. У ряда больных выявляют только депозиты IgA при иммунофлюоресцентной микроскопии при минимальных изменениях или их полном отсутствии при световой микроскопии, еще у небольшого числа — сегментарный некроз капилляров клубочка и образование полулуний. Иногда очаговые склеротические изменения в клубочках светооптически не отличимы от фокального сегментарного гломерулосклероза. На поздних стадиях болезни выявляют интерстициальный фиброз, ангиосклероз, атрофию канальцев. Все эти признаки — важные прогностические маркёры для больных IgA-нефропатией.

При электронной микроскопии обнаруживают мезангиальную гиперклеточность и увеличение матрикса. Важный диагностический признак — электронно-плотные депозиты в мезангии, у небольшого числа больных их обнаруживают также в субэндотелиальной и субэпителиальных областях, особенно при тяжелых морфологических изменениях.

Данные иммунофлюоресцентного исследования образцов ткани почки считают основополагающими для диагноза IgA-нефропатии. Констатируют наличие диффузных гранулярных депозитов IgA в мезангии и капиллярных стенках клубочка, часто в сочетании с депозитами IgG и C3.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют от МКБ, опухолей почек, синдрома Альпорта, болезни тонких базальных мембран.

Болезнь тонких базальных мембран (доброкачественная семейная гематурия) — заболевание с хорошим почечным прогнозом, протекающее с микрогематурией; обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу; депозитов IgA в почках нет; для окончательного подтверждения диагноза необходимо измерение при электронной микроскопии толщины ГБМ, которая при болезни тонких мембран оказывается уменьшенной не менее чем в 2 раза.

Лечение

Цели лечения

Специфического (этиологического) лечения IgA-нефропатии в настоящее время не существует, и основная цель терапии — отсрочка начала ЗПТ (программный ГД или трансплантация почки).

Немедикаментозное лечение

Низкоаллергенная диета (ограничение глютенсодержащих продуктов, мяса и молока) не замедляет прогрессирования почечного процесса. Обоснованны отказ от употребления алкогольных напитков и прекращение курения, а также низко- или бессолевая диета.

Низкобелковая диета при IgA-нефропатии оправданна только на этапе преддиализной почечной недостаточности с целью уменьшения выраженности симптомов уремической интоксикации; заметного влияния на темп ухудшения функции почек она не оказывает.

Медикаментозное лечение

Принципы лечения IgA-нефропатии продолжают изучать, значительная частота данного заболевания позволяет рассчитывать на получение новых убедительных данных в ходе проведения контролируемых клинических исследований.

- Устранение очагов инфекции (тонзиллэктомия). Тонзиллэктомия снижает число эпизодов макрогематурии, иногда уменьшает протеинурию и концентрацию IgA в сыворотке крови. Есть данные о возможном тормозящем влиянии тонзиллэктомии на прогрессирование почечного процесса. В связи с этим тонзиллэктомию можно рекомендовать больным с частыми обострениями тонзиллита.
- Возможно кратковременное лечение антибиотиками острой респираторной или желудочно-кишечной инфекции, особенно когда инфекция провоцирует эпизоды макрогематурии.
- Влияние иммунодепрессантов (ГК и цитостатиков) на течение почечного процесса при IgA-нефропатии в ситуации, когда риск ее прогрессирования невысок (протеинурия умеренна, степень повышения АД невелика или оно остается нормальным), не установлено; в подобной ситуации желательно ограничиваться применением лечебных мер, относящихся к нефропротективной стратегии (бессолевая диета, иАПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II).
- У больных с высоким риском прогрессирования заболевания (протеинурия >1 г/сут) назначение ГК в альтернирующем режиме вызывает уменьшение протеинурии и стабилизацию функции почек.
- При прогрессирующей форме IgA-нефропатии установлена также эффективность циклофосфамида. Применение его в виде пульсов сопряжено с меньшим риском токсического действия, чем прием внутрь.

- Циклоспорин в дозе 5 мг/кг в сутки снижает протеинурию и сывороточную концентрацию IgA у больных IgA-нефропатией с протеинурией более 3,5 г/сут и уровнем креатинина менее 200 мкмоль/л, а также у больных с резистентным или зависимым от ГК нефротическим синдромом.
- Эффективность рыбьего жира, эмпирически назначаемого при IgA-нефропатии, не доказана.

Таким образом, исходя из тяжести прогноза различных вариантов IgA-нефропатии, можно рекомендовать следующие терапевтические подходы:

- больным с изолированной гематурией (особенно с эпизодами синфарингитной макрогематурии), небольшой протеинурией (<1 г/сут) и нормальной функцией почек ГК и цитостатики не показаны, для нефропротекции применяют иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- у больных с прогрессирующим течением IgA-нефропатии (протеинурия >1 г/сут, АГ, нормальная или умеренно сниженная функция почек либо морфологические признаки активности болезни) применяют иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (в том числе при нормальном АД), ГК (преднизолон внутрь через день, начиная с 60 мг/сут в течение 3 мес и с последующим постепенным снижением дозы);
- при протеинурии >3 г/сут или нефротическом синдроме показано сочетание ГК и цитостатиков.

При развитии терминальной почечной недостаточности начинают программный ГД или выполняют трансплантацию почки. Выживаемость почечного трансплантата весьма велика. Возможен рецидив IgA-нефропатии в почечном трансплантате, но утрата его функции при этом наблюдается редко. Почечная трансплантация у больных IgA-нефропатией достаточно эффективна — выживаемость трупного трансплантата одна из самых высоких среди других нефритах, часто ведущих к терминальной стадии ХПН.

Прогноз

Течение IgA-нефропатии считают в целом благоприятным. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) через 10 лет развивается у 15–20%, через 20 лет — у 25–40% больных. Однако эти данные получены на основании случаев, подтвержденных биопсией, и не включают больных с небольшой изолированной гематурией, которым биопсию почки, как правило, не проводят.

Риск необратимого ухудшения функции почек возрастает при наличии АГ в дебюте заболевания, нарастающей протеинурии, особенно при нефротическом синдроме. У боль

с макрогематурией прогноз, как правило, более благоприятный по сравнению с пациентами с микрогематурией.

Риск ТПН возрастает при наличии выявляемого при морфологическом исследовании ткани почки интерстициального фиброза, тубулярной атрофии и гломерулосклероза. Как и при других вариантах ХГН, о неблагоприятном почечном прогнозе с большей достоверностью свидетельствует не клубочковое, а тубулоинтерстициальное поражение.

При семейной форме IgA-нефропатии вероятность ТПН выше, чем при спорадических случаях этого заболевания.

5.4. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, Ф.У. Дзгоева

Синонимы

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (в отечественной литературе – мембранозно-пролиферативный).

Определение

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) – это генерический термин, объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы.

Эпидемиология

По данным крупных морфологических регистров, в странах Западной Европы распространенность МКГН варьирует от 4,6 до 11,3%, в США не превышает 1,2%, составляя примерно 1–6 человек на 1 млн населения. Напротив, в странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МКГН, 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 МКГН в большинстве регионов мира, тем не менее МКГН остается третьей или четвертой причиной ТПН среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита.

Профилактика

Профилактика МКГН заключается в ранней диагностике и лечении вторичных заболеваний, являющихся причиной

формирования гломерулопатии. Меры профилактики идиопатического варианта МКГН не разработаны.

Классификация

В настоящее время классификация МКГН претерпела существенные изменения в связи с новыми сведениями о патогенетических механизмах гломерулярного повреждения. Ранее основой для классификации МКГН служили результаты исследования срезов почечных биоптатов при световой и электронной микроскопии. Главные морфологические признаки при световой микроскопии представлены пролиферацией клеток, основного вещества мезангия и утолщением стенок капилляров, которые часто подвергаются псевдорасщеплению с образованием двухконтурных базальных мембран (феномен «трамвайной линии»). Механизм образования второй базальной мембраны связывают с интерпозицией (внедрением) отростков мезангиоцитов в субэндотелиальное пространство, где они в кооперации с эндотелиоцитами продуцируют новое основное вещество второй, расположенной кнутри мембраны.

Помимо пролиферации резидентных клеток отмечается инфильтрация клубочков нейтрофилами и макрофагами (экссудативный компонент воспалительной реакции). Важно отметить, что степень выраженности пролиферативных и экссудативных изменений может варьировать от случая к случаю. Так, в некоторых наблюдениях указанные изменения могут носить фокальный характер (т.е. часть клубочков может оставаться интактной). Полагают, что в этом случае можно говорить о дебюте заболевания. В других наблюдениях, отмечаемых чаще всего, морфологические изменения носят диффузный характер. Описаны также случаи регресса диффузных изменений в фокальные, например при ликвидации вторичной причины гломерулопатии. В 10% всех случаев МКГН могут регистрироваться полулуния более чем в 50% клубочков как отображение выраженности пролиферативно-экссудативной реакции. Как правило, в этом случае клинически отмечается быстропрогрессирующий нефритический синдром (БПНС).

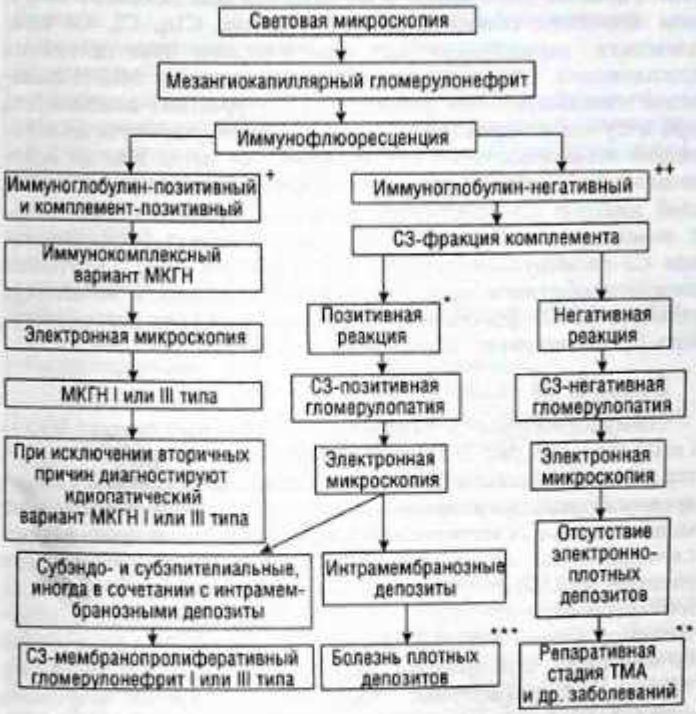
Выраженные пролиферативные изменения в мезангии очень часто ведут к разделению петель капилляров клубочков на отдельные пучки, придающие гломерулу дольчатую структуру. Ранее подобные изменения классифицировали как особую форму МКГН — лобулярную. В наши дни лобуляция гломерул считается одним из вариантов течения патологического процесса, отражающего степень выраженности пролиферативной реакции и, возможно, ассоциирующегося с длительностью течения МКГН. По мере дальнейшего прогрессирования зоны гиперцеллюлярности мезангия замещаются матриксом и воз-

никает склероз клубочка. На этой стадии патоморфологические изменения могут имитировать нодулярный диабетический гломерулосклероз. Изменения в сосудах отражают длительность и тяжесть течения АГ. Морфологические изменения клеток канальцев и интерстиция обычно выражены значительно; как правило, не коррелируют с гломерулярными поражениями, но ассоциируются в клинической практике с дисфункцией почек. Более детальная характеристика морфологических изменений при МКГН возможна только при ультраструктурном анализе, который позволяет выделить три типа МКГН. При I типе МКГН при электронной микроскопии выявляются субэндотелиальные и мезангиальные депозиты. При МКГН II типа отмечаются интрамембранозные электронно-плотные депозиты, которые могут придавать мембране вид связки колбасы, также присутствуют и мезангиальные депозиты. Особенности ультраструктурных изменений базальной мембраны при МКГН II типа послужили основанием для введения альтернативного термина — болезни плотных депозитов (БПД), который в настоящее время считается предпочтительным. При МКГН III типа, помимо субэндотелиальных, регистрируются субэпителиальные (субподоцитарные) депозиты (подтип Burkholder), в ряде случаев на базальной мембране формируются выросты около субэпителиальных депозитов (морфологическая картина напоминает мембранозную нефропатию), сочетающиеся с наличием интрамембранозных отложений (как при II типе МКГН), последние придают *lamina densa* неровный вид (подтипы Strife и Anders).

Подчеркнем, что при световой микроскопии отсутствуют какие-либо типичные морфологические признаки, позволявшие бы прогнозировать диагностику одного из трех типов МКГН при электронной микроскопии. Более того, при БПД только в 25% случаев при световой микроскопии выявляются типичные признаки МКГН (описанные выше), в 44% диагностируется мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, в 17% — гломерулонефрит с полулуниями, в 11% — острый экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит, в 3% случаев морфологические признаки не поддаются классификации.

Многие исследователи также обращают внимание на существование большого количества переходных типов при электронной микроскопии, означающих, что даже ультраструктурный анализ не гарантирует окончательного диагноза. Именно поэтому в основу современной классификации МКГН были положены сведения об иммунопатогенезе, о которых можно судить по данным иммунофлюоресценции (иммуногистохимии) срезов биоптатов почки.

На основании анализа отложений (депозитов) в биоптате иммуноглобулинов и комплемента выделяют иммуноглобулин-позитивный и иммуноглобулин-негативный МКГН (рис. 5-1).



+ Состав иммуноглобулинов различный и в определенной степени зависит от этиологии основного заболевания. Наряду с C3-фракцией комплемента могут выявляться фракции C1q, C2, C4, определенно свидетельствующие о классическом пути активации комплемента.

++ Могут выявляться следовые количества иммуноглобулинов, обычно в зонах склероза, не имеющих диагностического лечения.

* Присутствует только C3-фракция, фракции C1q, C2, C4 не выявляются (альтернативный путь активации комплемента).

** Репаративная фаза указанных в табл. 5-2 заболеваний может имитировать МКГН.

*** Термин «болезнь плотных депозитов» является предпочтительным. Не рекомендуется употреблять термин «МКГН II типа».

Рис. 5-1. Классификация и морфологическая диагностика МКГН

Наличие иммуноглобулинов указывает на иммунокомплексный вариант МКГН, который характеризуется активацией системы комплемента по классическому пути. Вследствие этого, помимо глобулинов и С3-фракции комплемента в почечном биоптате, обнаруживаются фракции C1q, C2, C4 комплемента, характерные для классического пути активации комплемента. При иммуноглобулин-негативном МКГН выявление положительной реакции на С3-фракцию комплемента при отсутствии фракций C1q, C2, C4 будет указывать на активацию комплемента по альтернативному пути. Уже на основании этих данных возможно сформулировать предварительный диагноз С3-позитивной гломерулопатии, который далее с помощью электронной микроскопии может быть уточнен как С3-гломерулонефрит или БПД (см. рис. 5-1). Отсутствие иммуноглобулинов при иммунофлюоресценции и негативная реакция на С3-фракцию комплемента позволят диагностировать С3-негативную гломерулопатию.

Этиология

Иммуноглобулин- и комплемент-позитивный вариант МКГН I и III типа (см. рис. 5-1), как правило, носит вторичный характер и связан с хронической антигенемией, циркуляцией в крови аутоиммунных комплексов или с отложением в гломеруле моноклональных иммуноглобулинов. В исключительно редких случаях, когда не удается установить причину хронической антигенемии, подтвердить наличие плазмоклеточной дискразии или аутоиммунного процесса, допускается диагностика идиопатической формы МКГН I или III типа. Причиной хронической антигенемии, как правило, являются торпидно протекающие вирусные, бактериальные, протозойные и прочие инфекции (табл. 5-3).

В этих случаях МКГН I или III типа объясняется отложением в гломерулах циркулирующих или образующихся *in situ* иммунных комплексов. Причиной наличия в крови циркулирующих аутоиммунных комплексов могут быть аутоиммунные процессы. Среди них следует упомянуть смешанную криоглобулинемию (в том числе ассоциированную с вирусным гепатитом С), системную красную волчанку (СКВ), синдром Сьегрена, склеродермию, ревматоидный артрит. Циркулирующие иммунные комплексы, являющиеся причиной МКГН I и/или III типа, образуются также при карциномах, циррозе печени, саркоидозе (см. табл. 5-1). Этиология С3-позитивной гломерулопатии объясняется дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента и нарушением терминальной стадии образования мембраноатакующего комплекса (C5b–9) (МАК). Нарушение

Таблица 5-3. Вторичные причины иммуноглобулин-позитивного мезангиокапиллярного гломерулонефрита

А. Инфекции: Вирусные: • вирус иммунодефицита человека. Бактериальные: • инфекционный эндокардит; • абсцедирующая септицемия; • инфицированные вентрикулоатриальный, вентрикулоперитонеальный шунты. Протозойные: • малярия; • шистозоматоз. Прочие: • микоплазменная; • микобактериальная	**Б. Аутоиммунные болезни:** • системная красная волчанка; • склеродермия; • синдром Сьегрена; • смешанная криоглобулинемия; • трансплантационная нефропатия **В. Гематологические злокачественные заболевания:** • лимфома; • лимфолейкоз; • MGUS*; • миелома; • макроглобулинемия Вальденстрема **Г. Прочие болезни:** • цирроз печени; • карциномы (легкие, почки, желудок, кишечник); • саркоидоз

* MGUS (monoclonal gammapathy of undetermined significance) — моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

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 (см. «Патогенез»). Этиология С3-негативной гломерулопатии 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 МКГН. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронно-плотные депозиты, а следовательно, установить тип МКГН не представляется возможным (см. рис. 5-1, табл. 5-4).

Патогенез

Патогенез иммуноглобулин-позитивного МКГН I и III типа имеет общие черты. Иммунные комплексы, образовавшиеся в циркуляции крови или *in situ*, вследствие хронической антиге-

Таблица 5-4. Причины иммуноглобулин- и С3-комплемент-негативного мезангиокапиллярного гломерулонефрита

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Атипичный ГУС, 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

немии (инфекции), или циркулирующие иммунные комплексы при аутоиммунных процессах (СКВ, синдром Сьегрена, 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, который задействует фракции C1q, C2, C4 комплемента с образованием С3-конвертазы классического пути (C4bC2a), расщепляющей С3-фракцию на С3а- и С3b-субфракции с последующим образованием С5-конвертазы классического пути активации комплемента (C4bC2a, C3b). С5-конвертаза, действуя на С5-фракцию комплемента, приводит к образованию С5а- и С5b-подфракций, причем последняя в итоге приводит к образованию МАК (С5b–9). Субфракции С3а и С5а комплемента, действуя хемотаксически, обусловливают приток к месту расположения иммунных комплексов макрофагов и нейтрофилов из циркулирующей крови, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов обусловливают формирование в гломеруле экссудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты), реагируя на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие МАК (С5b–9), отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (базальные мембраны, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (ТФР-β1, тромбоцитарный фактор роста). В итоге формируются морфологические признаки в виде удвоения базальных мембран, пролиферации мезангиоцитов и мезангиального матрикса с лобулизацией клубочка, образования зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций).

Заметим, что вторичный МКГН при HCV-инфекции (*Hepatitis C virus* — вирус гепатита С) может иметь двоякий патогенез. В одних случаях он может быть связан с образованием иммунных комплексов к антигенам вируса гепатита С, отложившихся первоначально в клубочке (т.е. образующихся *in situ*), в других случаях речь идет о циркулирующих иммунных комплексах — смешанных криоглобулинах (II тип криоглобулинемии).

Смешанные криоглобулины (II типа) при HCV-инфекции — иммунные комплексы, преципитирующие на холоде, состоящие из IgMκ-ревматоидного фактора, поликлонального IgG и РНК вируса гепатита С. Первопричиной образования криоглобулинов является формирование клона В-клеток в организме (печень, лимфатические узлы) под воздействием вируса гепатита С, которые синтезируют моноклональный IgMκ (ревматоидный фактор). Наличие смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с HCV-инфекцией, рассматривается некоторыми авторами как субклиническая форма лимфомы. Среди иммуноглобулин-позитивных вариантов МКГН особое место занимает трансплантационная гломерулопатия. Долгое время патоморфологические изменения в трансплантированной почке рассматривали с точки зрения механизмов хронического отторжения трансплантата (хроническая трансплантационная нефропатия). В настоящее время накоплены научные данные, позволяющие выделить трансплантационную гломерулопатию в самостоятельную клинико-морфологическую нозологическую единицу с иммунным патогенезом. Трансплантационная гломерулопатия представляет собой первоначальное повреждение эндотелиоцитов аутоантителами к антигенам HLA II класса, которые присутствуют на наружной клеточной мембране эндотелиальных клеток. В острой фазе развивается так называемый гломерулит, характеризующийся повреждением гломерулярных капилляров, мигрирующих из циркулирующей крови, мононуклеарами и нейтрофилами. Острую, экссудативную реакцию в клубочке (гломерулит) сменяет репаративная фаза, в которую происходят пролиферация и экспансия мезангиального матрикса, развивается дупликация базальных мембран, и морфологическая картина при световой микроскопии становится аналогичной иммуноглобулин-позитивному МКГН. При иммунофлюоресценции регистрируется отложение вдоль петель капилляров клубочка фракции комплемента C4d-продукта активации комплемента по классическому пути.

Патогенез иммуноглобулин-негативного МКГН с положительной реакцией на С3-фракцию комплемента (С3-позитивная гломерулопатия) обусловлен нарушениями в системе активации комплемента по альтернативному пути. При эле

ной микроскопии диагностируется либо МКГН I или III типа (С3-гломерулонефрит), либо МКГН II типа (БПД). Химическая структура депозитов при С3-позитивной гломерулопатии окончательно не установлена, но выяснено, что они состоят из гликозаминогликанов с включениями С3b-фракции комплемента, продуктов ее деградации (iC3b, C3dg, C3c), а также компонентов МАК (C5b–9). В отличие от классического пути активации комплемента, когда реакции каскадного типа запускаются иммунными комплексами, для альтернативного пути свойственна постоянная, персистирующая, активность низкой степени, заключающаяся в образовании небольших количеств С3b-фракции, вследствие спонтанного гидролиза тиоэфирной связи С3-протеина. Генерируемая в небольших количествах фракция С3b комплемента далее связывается с мембранами различных клеток, в том числе с мембранами патогенных микроорганизмов, в чем и состоит физиологический смысл данной реакции. С целью предотвращения перехода данной спонтанной активности в неуправляемую реакцию (каскад) в организме существует целая система регуляторных факторов (протеинов), действующих на различных уровнях каскадной реакции, особенно при образовании С3- и С5-конвертаз. Фактор Н (CFH) способствует распаду спонтанно образующейся С3-конвертазы альтернативного пути (C3bBb) и совместно с фактором I (CFI) (для которого CFH является кофактором) приводит к инактивации субфракции С3b. В регуляции системы активации комплемента по альтернативному пути в циркулирующей крови (регуляторы «жидкой фазы») принимает участие также группа протеинов (от 1 до 5), подобных фактору Н (CFHR 1–5 – complement factor H related proteins). Функция их окончательно не изучена. Полагают, что CFHR1 ингибирует действие МАК, а механизм действия CFHR5 аналогичен регуляторной активности фактора Н. Причиной формирования С3-позитивного МКГН, в том числе БПД, могут являться мутации гена фактора Н. Моногенная мутация CFHR5, наследуемая по аутосомно-доминантному пути, является причиной эндемической кипрской нефропатии, представляющей собой С3-позитивный МКГН I или III типа.

Необходимо отметить, что факторы Н и CFHR5, действуя в плазме крови, обладают также тропностью к экстрацеллюлярным мембранам, где сохраняют свою инактивирующую активность по отношению к мембран-связанной субфракции С3b комплемента. Из данного факта вытекает несколько важных для понимания патогенеза С3-позитивной гломерулопатии обстоятельств. Известно, что патогенез атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) также может быть связан

с генетическими мутациями регуляторного фактора Н. Однако при этом заболевании дисрегуляция альтернативного пути активации комплемента происходит главным образом на поверхности клеточных мембран эндотелиоцитов, не затрагивая систему активации комплемента в циркулирующей крови. Поэтому, хотя в редких случаях и возможно первоначальное формирование С3-позитивной гломерулопатии при аГУС, наиболее типичным сценарием патологического процесса является инициальное повреждение эндотелиоцитов с формированием микротромбозов капилляров клубочков, и лишь спустя некоторое время, когда активируются репаративные (пролиферативные) процессы как ответная реакция резидентных клеток клубочка на эндотелиальное повреждение, начинает формироваться морфологическая картина МКГН (С3-негативного и без отложений электронно-плотных депозитов). CFHR5 обладает сродством к гликозаминогликанам, поэтому при мутации гена этого фактора (кипрская нефропатия) происходит первичная активация альтернативного пути комплемента на гломерулярной базальной мембране. В результате формируется С3-позитивный МКГН с субэндотелиальными и/или субэпителиальными электронно-плотными депозитами (I или III типа). Ингибирующее действие факторов Н и CFHR5 в отношении C3b на поверхности гломерулярной базальной мембраны формирует физиологическую защиту почек от иммунокомплексного гломерулонефрита и объясняет те редкие случаи иммуноглобулин-позитивного МКГН (т.е. иммунокомплексного), при котором выявляют мутации гена фактора Н. В литературе описаны также мутации генов основных белков системы комплемента. Так, при гетерозиготной мутации С3-протеина в плазме крови присутствуют как мутантный С3-белок, так и нативный, синтезируемый геном аллели, не вовлеченного в мутацию. В результате спонтанного гидролиза мутантного С3-протеина образуется С3-конвертаза, резистентная к действию фактора Н, которая расщепляет С3-белок, синтезируемый нормальным геном, вследствие чего образуются в избытке продукты деградации С3-фракции комплемента, что запускает каскадную реакцию активации комплемента по альтернативному пути. Подобный механизм может лежать в основе ответной гломерулярной реакции в виде формирования БПД. Генетический полиморфизм факторов системы комплемента, ведущий к изменению структуры протеинов и нарушению их функции, также может играть не последнюю роль в патогенезе С3-позитивной гломерулопатии.

Следует подчеркнуть, что система комплемента имеет многоступенчатую систему регуляции, поэтому не всякая генетическая мутация или генный полиморфизм реализуется клинически. В большинстве случаев необходимо сочетанное действие

факторов внешней среды для формирования генетически запрограммированного фенотипа. К числу таких провоцирующих факторов прежде всего следует отнести инфекции, а возможно, и другие причины (образ жизни, питания, хронические интоксикации, сопутствующие заболевания и др.). Подтверждением сказанному могут служить хорошо известные клиницисту случаи синфарингитической макрогематурии при МКГН.

Причина приобретенных нарушений в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента заключается в образовании в организме аутоантител к регуляторным протеинам (факторы H, B и др.) или к основным фракциям комплемента. Наиболее известным и изученным является С3-нефритический фактор (C3NeF), представляющий собой аутоантитело (IgG) к С3-конвертазе (C3bBb) альтернативного пути активации комплемента. Присоединение аутоантитела к С3-конвертазе делает ее более устойчивой к действию регуляторных протеинов (CFH, фактор I, CFHR 1–5), что продлевает время ее циркуляции в крови.

Итогом нерегулируемой деятельности С3-конвертазы является активация комплемента с постепенным истощением пула С3-фракции и снижением ее концентрации в плазме крови. C3NeF обнаруживается у 86% больных с БПД и у 49% больных с С3-позитивным гломерулонефритом, однако не у всех больных это сочетается со снижением С3-фракции комплемента, что говорит о существовании других регуляторных механизмов в организме, противодействующих C3NeF. С дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента при БПД связывают два состояния, часто ассоциирующихся с этим заболеванием. Первое представлено приобретенной частичной липодистрофией (acquired partial lipodystrophy), клинически характеризующейся постепенной (в течение многих лет) симметричной потерей подкожно-жировой клетчатки в цефалокаудальном направлении, начиная с лица, шеи, рук, грудной клетки. На завершающей стадии может вовлекаться подкожно-жировая клетчатка нижних конечностей. Полагают, что C3NeF вызывает активацию комплемента на клеточной поверхности адипоцитов, что приводит к их гибели через апоптоз. Второе состояние характеризуется образованием беловато-желтых друз (бляшек) в пигментной оболочке сетчатки глаза. Визуальная картина глазного дна и клиническое течение аналогичны возрастной макулярной дистрофии сетчатки. Считается, что ведущим патогенетическим механизмом данного процесса является нарушение местной регуляторной активности фактора H. При электронной микроскопии аутопсийного материала (сетчатки глаза) выявляются электронно-плотные депозиты вдоль базальных мембран капилляров сетчатой оболочки. Вследствие хори-

оидальной неоваскуляризации, развивающейся со временем, отмечается постепенная потеря зрения.

Причина того факта, что в одном случае С3-позитивной гломерулопатии формируется морфологическая картина МКГН I или III типа, а в другом — выявляется БПД, остается невыясненной. По-видимому, имеют значение гетерогенность генетических мутаций, первоначальная локализация процесса, степень активации системы комплемента. Активация альтернативного пути комплемента, как говорилось выше, может быть задействована и в случаях первичного иммунокомплексного механизма повреждения, особенно когда основному патологическому процессу сопутствует генетический полиморфизм генов регуляторных протеинов (CFH, CFI). При моноклональных гаммапатиях, при которых обычно формируется иммуноглобулин-позитивный МКГН (для которого характерен классический путь активации комплемента), недавно был открыт иной путь патогенеза. Оказалось, что моноклональный иммуноглобулин может действовать как антитело к фактору Н и к другим регуляторным протеинам, приводя к дисрегуляции альтернативного пути комплемента и к формированию С3-позитивной гломерулопатии. Морфопатогенез С3-негативной гломерулопатии при большинстве заболеваний, перечисленных в табл. 5-2, сводится к повреждению эндотелиоцитов в острой фазе, что проявляется их набуханием, развивается мезангиолизис, образуются фибриновые тромбы в капиллярах клубочков. Острую фазу повреждения сменяет репаративная фаза, характеризующаяся ответной реакцией резидентных клеток клубочка. Происходят увеличение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиальных клеток, появляются двухконтурные базальные мембраны капилляров, т.е. формируется морфологическая картина МКГН.

В редких случаях генетической аномалии — дефицита α_1-антитрипсина — в печени синтезируется мутантный протеин Z, который, попадая в гломерулы с циркулирующей кровью, полимеризируется и откладывается субэндотелиально. Депозиты Z-протеина являются причиной ответной реакции резидентных клеток клубочка, которая на завершающем этапе приводит к формированию морфологической картины МКГН при световой микроскопии. Уточнить диагноз можно при иммунофлюоресценции с использованием специфических антисывороток к Z-протеину.

Диагностика

Анамнез

Несмотря на патогенетическую и морфологическую гетерогенность МКГН, клиническая презентация со стороны почек идентична. У половины больных в анамнезе отмечаются указания на недавно (до одной недели) перенесенную инфек-

цию верхних дыхательных путей. В ряде случаев выявляется клинический феномен — синфарингитическая макрогематурия, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с IgA-нефропатией. Среди клинических симптомов превалируют: 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 быстропрогрессирующим нефритическим синдромом (ОНС, БПНС). В первом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с острым постстрептококковым гломерулонефритом, тем более что в 20–40% случаев МКГН оказывается высоким титром антистрептолизина О. Во втором случае проводят дифференциальную диагностику с анти-ГБМ-нефритом (синдром Гудпасчера), АНЦА-ассоциированными васкулитами и тромботическими микроангиопатиями. У 40–70% пациентов МКГН дебютирует нефротическим синдромом (если его нет в начале заболевания, у большинства больных он появляется позже), у 10–20% пациентов — рецидивирующей макрогематурией. Однако в 20–30% случаев удается зарегистрировать только изменения в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией (изолированный мочевой синдром — ИМС). У всех пациентов с ОНС, БПНС и в 50% случаев при других вариантах клинической презентации отмечается снижение СКФ (при БПНС — прогрессирующее) и выявляются многообразные нарушения тубулярных функций (снижение концентрационной способности почек, аминоацидурия, глюкозурия, гиперкалиемия и др.). По клинической картине поражения почек невозможно предсказать тип МКГН или высказаться определенно о его причине. Чаще (до 80% всех случаев) диагностируется иммуноглобулин-позитивный МКГН I типа, которым болеют люди любого возраста и пола. Иммуноглобулин-позитивный МКГН III типа выявляется реже (5–10%). В настоящее время среди нефрологов существует консенсус в отношении диагностики идиопатического иммуноглобулин-позитивного МКГН I типа (реже III типа), которая должна изначально базироваться на полном и достоверном исключении всех возможных вторичных причин (см. табл. 5-1). В клинической картине С3-негативной гломерулопатии, как правило, в дебюте превалируют клинико-лабораторные симптомы основного заболевания (см. табл. 5-2) в сочетании с острым повреждением почек, чаще всего в форме БПНС. Только по истечении острого периода присоединяются высокая протеинурия, микрогематурия или фор-

мируется нефротический синдром. Клиническая диагностика БПД облегчается, если, помимо почечных синдромов, выявляются ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза (см. «Патогенез»).

Лабораторные исследования

Наряду со стандартными общим и биохимическим анализами крови в диагностике МКГН особое значение приобретают некоторые иммунологические тесты.

- Определение сывороточного уровня комплемента и его фракций: CH50 — уровень снижен при всех патогенетических вариантах МКГН; при иммуноглобулин-позитивном МКГН выявляется низкий уровень фракций C3, C1q, C2, C4 (классический путь активации комплемента). При C3-позитивной гломерулопатии снижено содержание C3-фракции, а концентрация C1q, C2 и C4 — в норме (альтернативный путь активации комплемента), отмечается также низкий уровень фракций C5–C9 (в большей степени при III типе МКГН). При C3-негативной гломерулопатии концентрация комплемента и его фракций, как правило, не изменяется.
- Определение титра C3-нефритического фактора.
- Определение уровня регуляторных протеинов альтернативного пути активации комплемента: факторы H, I, B, пропердин.
- Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов и парапротеинов с помощью иммуноэлектрофореза сыворотки крови и мочи (необходимо для установления связи МКГН с заболеваниями из группы плазмоклеточных дискразий).
- Исследование сывороточного уровня криоглобулинов.
- Определение сывороточных маркеров HBV и HCV, а также качественное и количественное исследование HBV-ДНК и HCV-РНК.
- Исследование сывороточного уровня циркулирующих антител к кардиолипину классов IgM и IgG, антител к β_2-гликопротеину (антифосфолипидный синдром).
- Антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антикератиновые и антицитруллиновые антитела, титр антител к двухспиральной ДНК (СКВ, ревматоидный артртрит).

Инструментальные исследования

Так же как и лабораторные исследования, направлены на выяснение вторичной природы МКГН, их набор опреде-

ляется перечнем заболеваний, указанных в табл. 5-3 и 5-4. Нефробиопсия при отсутствии противопоказаний должна выполняться как можно раньше, поскольку, помимо морфологической диагностики самого МКГН, позволяет установить патогенетический вариант болезни (см. рис. 5-1), а следовательно, выбрать наиболее оптимальный путь последующей лабораторной и инструментальной диагностики.

Лечение

При иммуноглобулин-позитивном МКГН прежде всего необходимо установить или исключить вторичную причину заболевания (см. табл. 5-4). При вторичных формах МКГН главным условием остается лечение основного заболевания. Особенно это касается инфекций. При HCV-ассоциированном МКГН с ХБП 1 и 2 стадии вне зависимости от патогенеза (некриоглобулинемический или криоглобулинемический варианты) первой линией терапии является применение пегилированного интерферона альфа и рибавирина в обычных дозах с учетом генотипа вируса. При ХБП 3–5 стадии (вне зависимости от диализной терапии) рекомендуется пегилированный интерферон-α-2a в дозе 135 мкг подкожно 1 раз в неделю или интерферон-α-2b в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в неделю. Согласно последним рекомендациям KDIGO рибавирин следует использовать с осторожностью при СКФ <50 мл/мин на 1,73 м². При криоглобулинемическом варианте МКГН, который резистентен к применению антивирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефрит с полулуниями), препаратом выбора является ритуксимаб (анти-CD20 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 является плазмаферез (3 л плазмы 3 раза в неделю, 2–3 нед) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (0,5–1,0 г/сут 3 дня), преднизолоном (1,0–1,5 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 МКГН от иммуносупрессии следует воздержаться, за исключением случаев с БПНС и наличием полулуний в клубочках. При бактериальных инфекциях (например, при инфекционном эндокардите) иммуносупрессия не рекомендуется (рекомендации KDIGO). При остальных заболеваниях, перечисленных в табл. 5-1 и являющихся причиной вторичного МКГН, проводят лечение основной

болезни. В отношении тактики лечения
позитивного идиопатического МКГН в на
единой точки зрения. При решении вопроса
нетической терапии идиопатического МКГ
нимать во внимание клинический вариан
(ведущий клинический синдром) и дан
ского исследования биоптатов почки. Ес
картине доминирует ИМС или синдром
макрогематурии, то ограничиваются реног
пией (иАПФ, AT_1-антагонисты, статины,
к полной нормализации АД (не выше 130/
у больного отмечаются субнефротическая п
3,5 г/сут) и снижение функции почек до ур
дии, а при морфологическом исследовании
женный тубулоинтерстициальный склероз
могут быть назначены аспирин* (975 мг/с
(325 мг/сут) (доказательная база эффективн
отсутствует). В случаях нефротического си
сирующего ухудшения функции почек пр
цию циклофосфамида (2,0–2,5 мг/кг в сут
лата мофетила (1,5–2,0 г/сут) в сочетании
преднизолона (40 мг/сут), лучше по альт
в течение 4–6 мес (рекомендации KDIGO).
чием полулуний более чем в 50% клубоч
плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизо
щим пероральным приемом циклофосфа
с преднизолоном (схему см. выше). Подчер
клинических вариантах течения МКГН
мероприятия по ренопротекции.

При иммуноглобулин-негативных вари
ние назначают также с учетом данных
вания. При С3-позитивной гломерулопат
мутациями генов регуляторных факторов с
та (H, I), показаны инфузии свежезаморо
плазмы крови (донатор нативных факто
ной С3-позитивной гломерулопатии явля
к С3-конвертазе (C3NeF), регуляторным ф
то лечение целесообразно начинать с плазм
плазмаобмена и с использованием замещающ
донорской плазмы и альбумина). Далее, как
глюкокортикоиды или ритуксимаб (блокиру
антител). В последнее время появились со
эффективности при генетических вариан
гломерулопатии экулизумаба, представляю
клональное антитело к С5-фракции комп

образование МАК). Как известно, экулизумаб изначально был предложен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного ГУС. При других патогенетических вариантах С3-негативной гломерулопатии тактика терапии зависит и определяется основным заболеванием.

Прогноз

Определить точно прогноз в отношении развития МКГН затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». Десятилетняя почечная выживаемость для иммуноглобулин-позитивного МКГН, по-видимому, составляет 50–60% и зависит от многих факторов (табл. 5-5), главным из которых является формирование полулуний более чем в 50% клубочков.

Таблица 5-5. Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при иммуноглобулин-позитивном мезангиокапиллярном гломерулонефрите

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

Лабораторные:
- низкий уровень Hb;
- повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте болезни.

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

При С3-позитивной гломерулопатии 10-летняя почечная выживаемость составляет 30–50% (при генетических вариантах — более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при иммуноглобулин-позитивном МКГН колеблется в пределах 18–50% (прогностически неблагоприятным предиктором является HLA-гаплотип B8DR3). Выживаемость трансплантата может быть улучшена путем добавления к иммуносупрессивной терапии циклофосфамида. При БПД частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100%.

Если причиной БПД является мутация гена фактора Н, показаны плазмаферез и инфузии свежезамороженной плазмы крови до и после трансплантации почки. При БПД частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100%.

5.5. Болезнь минимальных изменений

А.Н. Цыгин

Синонимы

Идиопатический нефротический синдром, болезнь малых отростков подоцитов, липоидный нефроз, нефропатия минимальных изменений.

Код по МКБ-10

- N04.0. Незначительные гломерулярные изменения.

Определение

Болезнь минимальных изменений (БМИ) — вариант нефротического синдрома, неиммунокомплексная подоцитопатия с расплавлением малых отростков подоцитов, отсутствием изменений гломерулярной базальной мембраны и пролиферации в клубочках (рис. 5-2, см. цв. вклейку; рис. 5-3).



Рис. 5-3. Расплавление малых отростков подоцитов (стрелки) (электронная микроскопия)

Эпидемиология

БМИ — основная причина нефротического синдрома у детей (свыше 80% всех случаев). Заболеваемость составляет 2–7 новых случаев в год, распространенность — 12–16 случаев на 100 тыс. детского населения (Eddy A., Simmons J., 2003). У взрослых БМИ встречается значительно реже и составляет всего 10–15% всех случаев нефротического синдрома.

Этиология и патогенез

Причины развития идиопатического варианта БМИ не известны. Отдельные наблюдения указывают на ассоциацию с предшествующими респираторно-вирусными инфекциями, аллергическими реакциями, вакцинацией, однако экспериментальных моделей, подтверждающих данные факты, не существует.

В ряде случаев при лимфомах и других неопластических состояниях БМИ может носить вторичный характер.

Патогенез БМИ до конца не изучен, но большинство исследований свидетельствует в пользу ведущей роли дисфункции Т-лимфоцитов в иммуногенезе, приводящей к нарушению структуры клубочкового фильтра. Продуцируемый лимфоцитами циркулирующий фактор вызывает повреждение щелевых диафрагм между малыми отростками подоцитов, что ведет к потере альбуминов через стенку капилляров клубочка. При этом возможны отслойка подоцитов от ГБМ и их потеря с мочой. Ранее существовавшая гипотеза о ключевой роли потери анионного заряда ГБМ в настоящее время не считается справедливой.

Теорию о Т-лимфоцитарном происхождении циркулирующего фактора проницаемости подтверждают экспериментальные модели развития протеинурии у животных при введении им сыворотки крови, или супернатанта культуры Т-лимфоцитов больных БМИ.

Ряд исследований продемонстрировал вовлечение в иммуногенез БМИ ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18, фактора некроза опухоли и синаптоподина, уровень которых коррелировал с активностью болезни, однако ни один из этих агентов не рассматривается как фактор проницаемости.

С данной теорией согласуется общеизвестный факт эффективности глюкокортикоидов при идиопатическом нефротическом синдроме (НС). Антицитокиновый эффект последних, очевидно, приводит к блокаде продукции циркулирующего фактора проницаемости лимфоцитарного происхождения, вызывающего дисфункцию подоцитов.

У небольшой части больных минимальные изменения в клубочках могут наблюдаться в случае генетической природы нефротического синдрома, однако в дальнейшем они, как правило, трансформируются в сегментарный гломерулосклероз. Главным образом это заболевания, связанные с мутациями генов подоцитарных белков — нефрина (врожденный НС финского типа) и подоцина (аутосомно-рецессивный НС). Не менее трех четвертей НС, дебютировавшего на первом году жизни, ассоциировано с данными мутациями.

Диагностика

Основывается на типичных внешних и лабораторных признаках НС (отеки, протеинурия 3,5 г/1,73 м² в 24 ч, или 40 мг/м² в час, или 50 мг/кг в 24 ч, гипоальбуминемия и гиперлипидемия). Как правило, первыми симптомами являются снижение диуреза, пенистая моча и отеки лица, голеней, поясницы, которые могут прогрессировать до анасарки. Развитие отеков связано с гипоальбуминемией и падением онкотического давления плазмы крови.

Микрогематурия и артериальная гипертензия наблюдаются лишь у 10–15% детей. Необходим регулярный контроль электролитного и кислотно-основного состава. Визуализационные исследования почек малоинформативны. При длительном сохранении активности и лечении глюкокортикоидами требуется исследование минеральной плотности костей и минерального состава сыворотки крови.

Коагулограмма выявляет гиперкоагуляцию с гиперфибриногенемией, дефицитом естественных антитромбинов, тромбоцитозом. В иммунном статусе — снижение IgG, нормальный уровень комплемента и его фракций; более углубленное исследование не показано.

При чувствительности к глюкокортикоидной терапии (ГК) биопсия почки требуется редко.

Осложнения

Отеки при их значительной выраженности не только доставляют дискомфорт пациенту, но также при отсутствии своевременной терапии могут привести к катастрофической задержке жидкости и недостаточности кровообращения. Потеря альбумина может приводить к гипо-, нормо- и гиперволемии. Определение волемического статуса имеет важное значение для выбора тактики диуретической терапии. Гиповолемия, чаще наблюдаемая у маленьких детей, сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а эффект альдостерона заключается в усилении экс-

креции калия и задержке натрия. Этот феномен не проявляется при гипер- и нормоволемии. Ван де Валле была предложена формула для оценки гиповолемии (индекс активации РААС):

$$U_K / (U_K + U_{Na}),$$

где U_K — концентрация калия; U_{Na} — концентрация натрия в моче.

Значения результата выше 72% свидетельствуют о недонаполнении, или гиповолемии, что подразумевает необходимость инфузий 20% раствора альбумина по 5 мл/кг или 6% гидроксиэтилкрахмала до 10 мл/кг с последующим введением лазикса* по 1–4 мг/кг. Косвенно о гиповолемии свидетельствуют низкое артериальное давление, похолодание конечностей и высокий гематокрит. При отсутствии гиповолемии рекомендуется применение лазикса* без активной инфузионной терапии. В диете ограничивают натрий.

Гиперкоагуляция при БМИ является следствием гемоконцентрации и тромбоцитоза на фоне гиповолемии, гиперфибриногенемии и потери с мочой антитромбина III, угнетения фибринолиза. Результатом этого могут быть тромботические или тромбоэмболические осложнения, наблюдаемые у 1–4% больных. Им способствуют обездвиженность, лечение диуретиками, усиливающими гиповолемию, глюкокортикоидами, сопутствующие фебрильные инфекции. Признаками периферического тромбоза могут быть гиперемия, боль и кожная гиперестезия. Тромбоз почечной вены проявляется резким увеличением почки, поясничной болью, гипертензией и макрогематурией. Тромбоэмболии легочных и церебральных артерий требуют подтверждения методами визуализационной диагностики. К группе риска по тромботическим осложнениям относятся пациенты с уровнем сывороточного альбумина ниже 20 г/л. Существует неоднозначное мнение, что данная группа больных, особенно вынужденных соблюдать постельный режим, должна получать профилактическое лечение гепарином* до 100 ЕД/кг в сутки или низкомолекулярными гепаринами* либо непрямым антикоагулянтом варфарином* под контролем международного нормализованного отношения (МНО) с целевым уровнем 2–3. Многие нефрологи рекомендуют антитромбоцитарные препараты или антиагреганты — дипиридамол по 4–5 мг/кг или аспирин* у старших детей (0,2 мг/кг через день). Больным следует рекомендовать посильную двигательную активность, избегая постельного режима. Как правило, после достижения ремиссии профилактика тромбозов проводится только пациентам с тромботическими осложнениями в анамнезе.

Инфекции часты у нефротических больных из-за вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с потерей

иммуноглобулинов с мочой и депрессией Т-клеточного звена иммунитета, общих метаболических нарушений и применения иммуносупрессивных препаратов. Помимо частых банальных респираторно-вирусных заболеваний описывают пневмококковый перитонит, инфекцию кожи и подкожной клетчатки на фоне отеков (целлюлит), сепсис, инфекцию мочевыводящих путей, пневмонию и др. Особую опасность представляют собой ветряная оспа и опоясывающий лишай, требующие активного лечения ацикловиром и немедленной отмены иммуносупрессивных препаратов. Несмотря на то что профилактическое лечение антибиотиками не рекомендуется, при возникновении инфекции следует быстро прибегнуть к антибактериальной или противовирусной терапии с учетом свойств возбудителя. В период ремиссии, помимо плановой иммунизации убитыми вакцинами, рассматривается вопрос о прививках против пневмококка, гепатита В.

Гиперлипидемия может сопровождаться риском атеросклероза в основном у взрослых, однако и у детей она имеет неблагоприятное значение в случае персистенции в стероидрезистентных случаях. Рекомендуется ограничение животных жиров в диете, включение полиненасыщенных жирных кислот, осторожное применение статинов у старших детей и более активное у взрослых.

Белково-энергетическая недостаточность возможна при длительном ограничении белка в диете с целью замедления прогрессирования болезни и при потере белка с мочой. С учетом потребностей растущего организма, а также при отсутствии убедительных доказательств в пользу малобелковой диеты детям с БМИ следует рекомендовать *нормальный* уровень потребления животного белка. Для взрослых ограничение белка более оправданно с точки зрения замедления прогрессирования ХБП.

Осложнения терапии при НС имеют не менее важное значение. Для профилактики язвенных осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки в период активного лечения преднизолоном назначаются ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.). Для профилактики дефицита кальция и остеопороза назначается витамин D_3 в дозе 1000–3000 МЕ/сут. Ограничивается поваренная соль и ведется регулярный контроль артериального давления. Для профилактики ожирения ограничивают прием углеводов, стимулируют двигательную активность. Учитывая риск стероидного диабета, контролируют глюкозурию и гликемию. Ежегодно проводится офтальмологический осмотр для исключения стероидной катаракты. Длительная терапия стероидами может привести к задержке роста, вследствие чего возникает потребность подбора альтернативы стероидам и лечения рекомбинантным гормоном роста.

Лечение

Стандартная терапия БМИ у **детей** состоит в 6-недельном курсе преднизолона (преднизона) в дозе 2 мг/кг массы или 60 мг/м² поверхности тела, разделенной на три приблизительно равные части. Данная терапия сопровождается ремиссией протеинурии более чем у 90% детей, однако у большинства из них болезнь рецидивирует с той или иной частотой. В зависимости от ответа на стандартный курс преднизолона и дальнейшего течения заболевания выделяют следующие варианты:

- первично чувствительные, не рецидивирующие после однократного курса ГК, с достижением полной длительной ремиссии (20–25% больных);
- первично чувствительные, не часто рецидивирующие, т.е. больные, у которых вслед за ремиссией после первого курса ГК-терапии рецидивы отмечаются реже чем 2 раза в 6 мес;
- первично чувствительные, часто рецидивирующие, т.е. больные, у которых после достижения ремиссии рецидивы отмечаются не реже 2 раз в 6 мес;
- стероидзависимые, т.е. больные, у которых рецидив НС возникает на снижение дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены;
- вторично резистентные, т.е. больные, у которых после первичного ответа на ГК-терапию при рецидивах чувствительность к ней отсутствует;
- позднечувствительные, т.е. больные, у которых ремиссия развивается в сроки большие, чем 8 нед от начала ГК-терапии;
- постоянно резистентные, т.е. больные с отсутствием ремиссии на ГК-терапию на протяжении всего заболевания;
- спонтанные ремиссии.

По окончании 6-недельного курса переходят на прием преднизолона в альтернирующем режиме (через день). При этом доза снижается до 40 мг/м², и весь препарат употребляется в один утренний прием. Данный режим используют в течение 4–6 нед, после чего постепенно снижают дозу по 10 мг/м² в неделю, а иногда и медленнее, до полной отмены. Длительность ремиссии определяется главным образом продолжительностью курса стероидов, а не кумулятивной дозой. При 6-недельной начальной фазе общая длительность лечения стероидами должна достигать 4–5 мес.

Пульс-терапия метилпреднизолоном при БМИ в ряде случаев может ненамного ускорить достижение ремиссии, но не продлить ее.

У **взрослых** с БМИ для достижения ремиссии требуется более длительная, до 4 мес, терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг ежедневно или в альтернирующем режиме.

При рецидиве НС возможно повторение той же схемы, что и при первом эпизоде болезни, если рецидив происходит после достаточно продолжительного срока ремиссии. Если же рецидив наступает быстро, возможно применение преднизолона по схеме, предложенной немецкими нефрологами. При этом ежедневный прием 2 мг/кг преднизолона продолжается до тех пор, пока протеинурия не будет отсутствовать в течение 3 дней, после чего осуществляется переход на альтернирующий режим приема препарата длительностью 6 нед с последующим постепенным снижением дозы. В любом случае схема может быть индивидуализирована с учетом данных о результатах предшествовавших курсов стероидов.

Часто рецидивирующие и стероидзависимые больные составляют до двух третей заболевших, что создает существенную терапевтическую проблему. Предвестником стероидной зависимости может служить поздний (более 2 нед) ответ на первый курс стероидов. Большинство больных сохраняют чувствительность к стероидам при последующих рецидивах НС, однако повторные курсы стероидов, а у зависимых — необходимость их постоянного приема, ведут к развитию серьезных побочных явлений, требующих пересмотра терапии. Побочные действия стероидов ведут к характерным внешним признакам синдрома Кушинга, остеопении, остеопорозу, артериальной гипертензии, катаракте, язвенному поражению желудочно-кишечного тракта, задержке роста, психотическим реакциям.

При зависимости от стероидов часть пациентов могут оставаться на длительном приеме минимально-достаточных для поддержания ремиссии доз преднизолона при условии контроля побочных явлений. При невозможности данного подхода рекомендуется применение алкилирующих агентов с цитотоксическими свойствами — циклофосфамида (2 мг/кг) или хлорамбуцила (0,2 мг/кг), 8–12-недельный курс лечения которыми в сочетании с альтернирующим приемом преднизолона способствует продлению свободной от стероидов ремиссии. Нецелесообразно прибегать к лечению цитостатиками после всего лишь одного-двух рецидивов НС.

Алкилирующие агенты более эффективны у часто рецидивирующих больных. По данным 1970–1980-х гг., до 50% больных сохраняли ремиссию в течение 5 лет, однако в настоящее время создается впечатление об уменьшении эффективности цитотоксичных препаратов. У существенной части стероидзависимых больных рецидивы продолжаются с прежней частотой.

Двенадцатинедельный курс имеет преимущество перед восьминедельным, способствуя поддержанию ремиссии через 2 года у 67 против 30% больных. Применение цитостатиков может сопровождаться депрессией кроветворения и цитопенией, инфекционными осложнениями вследствие снижения иммунологической реактивности, токсическими поражениями печени, циститом при применении циклофосфамида, обратимой алопецией. Особо опасными на фоне применения циклофосфамида являются ветряная оспа и опоясывающий лишай, требующие отмены препарата даже при контакте с больными. Гонадотоксичность циклофосфамида проявляется при кумулятивной дозе выше 250 мг/кг, для более токсичного хлорамбуцила — выше 10 мг/кг.

Описаны случаи отмены стероидов или поддержания ремиссии на более низких дозах преднизолона при присоединении левамизола в качестве неспецифического иммуномодулятора в дозе 2,5 мг/кг через день. В британском исследовании положительный эффект отмечен примерно у половины больных при относительно нечастом развитии нейтропении в качестве побочного действия.

При отсутствии пролонгации ремиссии после курса алкилирующих агентов, а иногда и до его проведения все чаще используется циклоспорин А — ингибитор кальциневрина, способный подавлять транскрипцию РНК интерлейкина 1 и за счет этого угнетать патологическую активность Т-лимфоцитов. При общем сходстве точки приложения данного препарата с глюкокортикоидами он не обладает характерными для них побочными эффектами.

Лечение циклоспорином А начинают после достижения ремиссии в момент перехода на альтернирующий прием преднизолона. Доза препарата составляет 4–6 мг/кг в сутки в 2 приема. О достаточности и безопасности выбранной дозы судят по концентрации циклоспорина А в крови, терапевтический уровень которой находится в пределах 70–120 нг/мл до утреннего приема препарата или 700–1000 нг/мл через 2 ч после приема. Как правило, в большинстве клиник исследуется только первый показатель.

При сохранении ремиссии НС на фоне адекватной дозы циклоспорина А через 2 мес начинают постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены, если таковая оказывается возможной.

Применение циклоспорина А способствует поддержанию ремиссии с прекращением приема стероидов у 50–80% детей с часторецидивирующим и стероидзависисмым НС, что сопровождается регрессом характерных для стероидной интоксикации признаков.

Основным побочным эффектом циклоспорина А является нефротоксичность, по всей видимости, опосредованная спазмом отводящей и приводящей клубочковой артериолы, с чем связано снижение СКФ при применении высоких доз препарата. В связи с этим его назначают при сохранной фильтрационной функции и контролируют уровень креатинина. При снижении СКФ на 30% дозу циклоспорина А уменьшают вдвое, а при снижении на 50% препарат отменяют. При длительности лечения, превышающей 2–3 года, желательно выполнение биопсии почки с целью определения признаков циклоспориновой токсичности, проявляющейся повреждением канальцевого эпителия, склерозом интерстиция характерного полосообразного вида и стенок артериол. Нефротоксичность циклоспорина А выявляется у 10–30% больных

Другими побочными эффектами циклоспорина А могут быть артериальная гипертензия, гиперкалиемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, гиперлипидемия и гиперурикемия, однако выраженными они становятся, как правило, только при существенном превышении рекомендованных терапевтических концентраций препарата в крови.

После отмены циклоспорина А у большинства больных нефротический синдром рецидивирует через несколько недель или даже дней, что классифицируется как циклоспориновая зависимость. В подобной ситуации лечение циклоспорином А может быть возобновлено, а для удержания дозы препарата на возможно более низком уровне он может сочетаться с небольшой дозой преднизолона.

В стадии изучения находятся некоторые относительно новые иммуносупрессивные препараты для лечения часторецидивирующего и стероидзависимого НС. Одним из них является микофенолата мофетил, ингибитор инозинмонофосфат дегидрогеназы, одного из ключевых ферментов, обеспечивающих клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначается перорально в дозе 20–30 мг/кг (1200 мг/м^2; до 2000 мг/сут). Спектр побочных явлений невелик, наиболее часто отмечают гастроинтестинальные расстройства. Именно возможность продолжительной терапии без существенных побочных явлений выгодно отличает данный препарат от алкилирующих агентов. Сообщалось о сочетанной терапии микофенолата мофетилом и циклоспорина А, позволяющей снизить дозу последнего.

Другим препаратом, в отношении перспективности которого есть немногочисленные сообщения, является ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20-лимфоцитам и традиционно применяемый при лечении лимфом, ревматоидного артрита и СКВ. Препарат вводится внутри-

венно в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед. Ремиссия НС поддерживается у большинства больных до тех пор, пока не восстановится уровень В-лимфоцитов, иногда продолжается до года при возможности отменить или радикально снизить дозу преднизолона. В ряде случаев сообщалось о серьезных инфекционно-септических осложнениях.

Прогноз

Прогноз при стероидчувствительном НС в целом благоприятный при условии своевременного лечения рецидивов, контроля осложнений заболевания и его терапии. У большинства часторецидивирующих больных с годами частота рецидивов уменьшается, а через 10 лет они могут прекратиться совсем. Вместе с тем не менее чем у 30% больных продолжаются рецидивы и во взрослой жизни. Случаи развития тХПН при адекватном терапевтическом подходе крайне редки и в основном связаны с возникновением вторичной стероидрезистентности, как правило, при трансформации минимальных гломерулярных изменений в фокально-сегментарный гломерулосклероз. Среди взрослых с БМИ ХБП прогрессирует у 6%, риск прогрессирования увеличивается с возрастом.

5.6. Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Л.В. Лысенко, И.Н. Бобкова

Синонимы

Фокально-сегментарный гломерулогиалиноз (ФСГГ), идиопатический нефротический синдром (употребляется для обозначения преимущественно двух гломерулярных болезней – болезни минимальных изменений и фокально-сегментарного гломерулярного склероза, реже в него также включают мембранозный гломерулонефрит).

Определение

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – форма гломерулонефрита, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале болезни интактны.

Нередко этот морфологический тип трудно отличить от болезни минимальных изменений (БМИ) клубочка. Существует мнение, разделяемое не всеми авторами, что это разной степени тяжести варианты (ФСГС – более тяжелый и прогностически более злокачественный) или разные стадии одного и того же заболевания, объединенные термином «идиопатический нефротический синдром».

Эпидемиология

До 1980-х гг. ФСГС диагностировали при биопсии почки у 7–15% больных с нефротическим синдромом всех возрастных групп. В последние годы отмечается увеличение частоты ФСГС в структуре идиопатического нефротического синдрома как у детей (до 20%), так и у взрослых (до 35%), что объясняют накоплением сведений об этиологии заболевания и улучшением диагностики, в том числе с более широким применением биопсии почки. Частота ФСГС почти эквивалентна частоте IgA-нефропатии и в 2 раза выше мембранозного гломерулонефрита. Как прогрессирующая форма поражения почек ФСГС становится наиболее частой причиной ТПН, требующей заместительной почечной терапии.

Среди взрослых больных с нефротическим синдромом частота ФСГС примерно одинакова в возрастных группах от 20 до 40 и от 40 до 60 лет, и только у больных старше 60 лет она снижается. Среди взрослых больных ФСГС 60% составляют мужчины.

В трансплантированной почке ФСГС рецидивирует у 30–50% больных.

Классификация, этиология

Различают первичные, вторичные, а также семейную (наследственную) формы ФСГС.

Выявление новых причинных факторов расширяет список вторичных форм ФСГС и способствует выработке более рациональных схем лечения.

Классификация ФСГС (KDIGO, 2012)

Первичный (идиопатический) ФСГС.

Вторичный ФСГС:

- генетические мутации (семейные, спорадические) — α-актинин-4, NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRPC6, WT, LIMP2, INF2, митохондриальные цитопатии;
- вызванные вирусами (ВИЧ-ассоциированная нефропатия, парвовирус B19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки и др.);
- индуцированные лекарствами (героин, интерферон α, адриамицин, доксорубицин, литий, анаболические стероиды, памидронат* и др.);
- адаптивные структурно-функциональные изменения, вызванные гипертрофией клубочков или гиперфильтрацией:
  - при уменьшении массы почечной ткани (олигомеганефрония, 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, серповидно-клеточная анемия);
- злокачественные новообразования (лимфома);
- неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях [очаговый пролиферативный ГН, наследственный нефрит (синдром Альпорта), мембранозная нефропатия, тромботические микроангиопатии].

Большое внимание в последнее время уделяют *наследственному* (семейному) ФСГС. Открытие лежащих в его основе генетических дефектов способствовало изменению представлений о патогенезе заболевания в целом и, что важно практически, позволило прогнозировать у больных с этими генетическими нарушениями неэффективность иммуносупрессивной терапии, опасной своими осложнениями.

К настоящему времени в качестве причин ФСГС идентифицировано несколько мутаций генов, кодирующих основные структурные белки щелевидной диафрагмы подоцитов: нефрин, подоцин, CD2-ассоциированный белок, α-актинин-4, потенциалзависимый транзиторный рецептор катионного канала 6 (TRPC6). Мутации нефрина и подоцина наиболее частые.

- Мутация гена нефрина (*NPHS1*, 19q13) — трансмембранного белка, локализованного между ножковыми отростками подоцитов, вызывает тяжелый врожденный нефротический синдром финского типа, наследуемый аутосомно-рецессивно. Мутации нефрина (гомозиготные и смешанные гетерозиготные) распространены преимущественно у финнов, но описаны и в других этнических группах.
- Гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации гена подоцина (*NPHS2*, 1q25–31) — мембранного белка подоцитов, взаимодействующего с нефрином и CD2AP и играющего важную роль в структурной организации и функции щелевидной диафрагмы, обусловливают около 50% семейных случаев ФСГС.

Этот генетический дефект подоцитов, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, ассоциирован с нефротическим синдромом, устойчивым к терапии ГК и быстро приводящим к ХПН. Поскольку нет каких-либо клинических крите-

риев (кроме резистентности к ГК), позволяющих предположить мутацию гена *NPHS2*, предлагают тестировать на ее наличие всех детей с первым эпизодом нефротического синдрома. В то же время рутинный скрининг взрослых не рекомендуется.

Мутации гена подоцина *NPHS2* обнаруживают и у больных с несемейным спорадическим ФСГС с началом в более позднем возрасте. Некоторые варианты мутаций *NPHS2*, главным образом единичные гетерозиготные, не вызывают ФСГС, но предположительно повышают чувствительность к болезни, влияя на ее течение.

- Мутации гена *ACTN4* (19q13), кодирующего белок цитоскелета подоцитов α-актинин-4, вызывают семейный ФСГС с аутосомно-доминантным наследованием. Заболевание выявляют у людей разного возраста, однако преобладают взрослые. Для этой формы ФСГС характерны тяжелое течение, быстрое прогрессирование и раннее развитие ХПН.
- Генетические формы ФСГС с поздним началом могут быть также связаны с мутациями CD2AP — иммуноглобулиноподобного белка, участвующего в интеграции нефрина с цитоскелетом подоцита, и мембранного TRPC6, участвующего в передаче сигнала в клетку и действующего как механосенсор. Эти мутации пока изучены хуже.

Наблюдаемое в последние десятилетия повышение частоты ФСГС может свидетельствовать о роли среди механизмов развития заболевания факторов окружающей среды, по-видимому, реализующих свое действие у пациентов с генетической предрасположенностью.

Патогенез

Основную роль в развитии первичного идиопатического ФСГС отводят повреждению подоцитов (при электронной микроскопии выявляют сглаживание ножковых отростков и другие признаки структурной дезорганизации щелевидной диафрагмы подоцитов) вследствие внутреннего молекулярного генетического дефекта или действия циркулирующих факторов проницаемости.

Подоциты подвергаются трансдифференциации, отделяются от БМК, приобретают свойства макрофагов и участвуют в формировании очагов фиброза (склероза), который при ФСГС, в отличие от болезни минимальных изменений, значительно выражен и приводит к почечной недостаточности.

О существовании при ФСГС циркулирующих факторов проницаемости свидетельствуют частота рецидивирования протеинурии и характерных морфологических признаков после трансплантации донорской здоровой почки у 35% больных ФСГС.

эффективность плазмафереза и иммуносорбции в снижении протеинурии у больных ФСГС, а также экспериментальные данные. Среди факторов-кандидатов рассматривают: кардиотропиноподобный цитокин 1 (из семейства ИЛ-6), концентрация которого в 100 раз выше у больных ФСГС, чем у здоровых; растворимый рецептор к урокиназе — s-uPAR (у 2/3 больных ФСГС обнаруживают повышенную концентрацию s-uPAR, его протеинурический эффект блокируется специфическими антителами к uPAR); гемопексин (протеаза, вызывающая в эксперименте сглаживание ножек подоцитов). При ФСГС и болезни минимальных изменений суммарная активность циркулирующих факторов гломерулярной проницаемости для белков зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей ингибиторов (предположительно липопротеидов высокой плотности) с мочой.

Мишенью факторов проницаемости могут быть идентифицированные белки щелевидной диафрагмы подоцитов (подоцин, нефрин, CD2AP и др.), участвующие в поддержании структуры и селективности гломерулярного фильтра.

При вирусиндуцированном ФСГС допускают прямое повреждающее действие вируса на подоциты или через освобождение воспалительных цитокинов, взаимодействующих с подоцитарными рецепторами.

В повреждении подоцитов и развитии гломерулосклероза 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 ТФР-β вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов.

Клиническая картина, диагностика

У двух третей больных ФСГС развивается нефротический синдром.

Жалобы больных с нефротическим синдромом: отеки, олигурия, общая слабость, повышение АД.

Сбор анамнеза позволяет выявить возможные этиологические факторы (вирусные инфекции, в том числе ВИЧ, героиновая наркомания, наследственная предрасположенность, врожденные аномалии почек и сосудов, особенно у молодых пациентов с артериальной гипертензией).

У больных с нефротическим синдромом констатируют артериальную гипертензию в сочетании с отеками, которые более чем у половины больных могут быть массивными — вплоть

до анасарки и полостных выпотов (двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит). При вторичной форме отмечают клинические признаки заболевания, вызвавшего развитие ФСГС.

- **Общий анализ крови.** Характерна высокая СОЭ. При инфекционных осложнениях наблюдается лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, при хронических вирусных инфекциях возможны лейкопения, тромбоцитопения. Анемия развивается при прогрессировании ХПН.
- **Общий анализ мочи.** При первичном ФСГС в дебюте заболевания протеинурия нефротического уровня (>3,5 г/1,73 м² в сутки или >40 мг/м² в час) возникает у большинства больных, вторичный ФСГС обычно протекает с персистирующей протеинурией (и часто с почечной недостаточностью); микрогематурию выявляют у половины или более больных, однако макрогематурия — редко.
  - ✧ Количество суточной мочи снижено, относительная плотность высокая у пациентов с нефротическим синдромом. У больных с почечной недостаточностью ночной диурез преобладает над дневным, развивается изостенурия.
  - ✧ При прогрессировании почечной недостаточности снижается СКФ. Почечная недостаточность отмечается у 25–50% больных уже в дебюте заболевания.
- **Биохимической анализ крови:** гипопротеинемия, гипоальбуминемия, иногда резко выраженная (10 г/л и ниже), гиперхолестеринемия (гипертриглицеридемия) у больных с нефротическим синдромом, отсутствие изменений белковых фракций крови у больных с умеренным мочевым синдромом; нарастающая гиперкреатининемия при развитии ХПН и в редких случаях у больных с выраженной гиповолемией при ОПП.
- **Иммунологическое исследование:** повышение концентрации IgM, уровень IgG может быть снижен, изменения содержания других иммуноглобулинов непостоянны, в основном при вторичном ФСГС. Уровень CH50 и C3 обычно не снижен.
- **Коагулограмма:** тенденция к гиперкоагуляции. У больных с нефротическим синдромом в плазме крови — повышение концентрации фибриногена и отдельных факторов свертывания, снижение концентрации антитромбина III, повышение растворимых комплексов фибрин-мономеров.
- **УЗИ:** у больных с выраженным нефротическим синдромом — увеличение размеров почек, отечность коркового слоя, при прогрессировании почечной недостаточности — уменьшение толщины коры и размера почек.

- **Биопсия почки:** проводят с дифференциально-диагностической целью и для оценки морфологических критериев прогноза.

При световой микроскопии классическими морфологическими признаками ФСГС считают наличие зон склероза и гиалиноза в некоторых сегментах отдельных клубочков, умеренную клеточную пролиферацию, адгезию петель клубочков к капсуле с образованием синехий, гипертрофию и вакуолизацию подоцитов, отделение их от БМК, жировую и белковую дистрофию эпителия канальцев, свечение IgM в мезангии (в 40% клубочков); при вторичных формах ФСГС возможно выявление и других иммуноглобулинов.

В зависимости от локализации зон повреждения (склероза) в клубочках выделяют пять гистологических вариантов болезни, различающихся по клиническим проявлениям, частоте и скорости прогрессирования в ХПН:

- классический;
- перихилярный (склерозирование зоны сосудов);
- целлюлярный (клеточный) (расширение мезангия и гиперклеточность — эндокапиллярная и экстракапиллярная);
- коллапсирующий (спадение сосудистых петель клубочка с образованием свободного подкапсульного пространства, выраженные тубулоинтерстициальные изменения);
- tip-вариант (склерозирование зоны вблизи отхождения проксимального канальца от капсулы Боумена).

Выделение гистологических вариантов ФСГС помогает в оценке прогноза течения заболевания и эффективности лечения. Так, у больных с нефротическим синдромом tip-вариант чаще поддается глюкокортикоидной терапии, чем клеточный вариант, прогностически менее благоприятный. Коллапсирующий вариант клинически проявляется тяжелым нефротическим синдромом и быстрым прогрессированием в ХПН. Этот тип выявляют у ВИЧ-инфицированных и лиц, употребляющих героин.

Несмотря на то что изменения в клубочках при ФСГС в световом микроскопе могут быть фокальными и сегментарными, электронная микроскопия выявляет диффузное уплощение (стирание) ножковых отростков подоцитов (во всех клубочках, включая те участки, которые при световой микроскопии выглядят неизмененными). Со временем зоны фиброза (склероза) расширяются, могут захватывать весь клубочек (диффузный склероз), развивается тубулоинтерстициальный фиброз, чему сопутствует нарастание клинических признаков ХПН.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с формами ГН, проявляющимися нефротическим синдромом: у детей — с БМИ (в отличие от ФСГС при БМИ наблюдают преимущественно чистый нефротический синдром без артериальной гипертензии и эритроцитурии, хорошо поддающийся лечению ГК), у взрослых больных, кроме того, — с мембранозным гломерулонефритом (часто сопровождается тромботическими осложнениями, у людей старше 60 лет это основная форма паранеопластического поражения почек), у взрослых больных, реже у детей, с МКГН (характеризуется сочетанием нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией, анемией). Для верификации диагноза решающее значение имеет биопсия почки с гистологическим изучением почечной ткани.

Лечение

Лечение больных с впервые установленным диагнозом ФСГС и при рецидивах заболевания проводят в специализированных стационарах нефрологического профиля.

Немедикаментозное лечение

Больным с нефротическим синдромом назначают диету с ограничением приема жидкости и натрия, при выраженной задержке жидкости и массивных отеках резко ограничивают натрий — до 3 г в сутки.

При развитии ХБП 3–4 стадии назначают МБД (0,6 г/кг в сутки) с добавлением незаменимых амино- и кетокислот и высококалорийных смесей.

Медикаментозное лечение

Диуретики. Наилучшего мочегонного эффекта можно достичь при комбинации петлевых диуретиков (фуросемид) с диувером*, тиазидами и антагонистами альдостерона с точкой приложения в дистальных канальцах. При выраженной гиповолемии (у больных с низким уровнем альбумина крови и ортостатической гипотензией), особенно если она подтверждена измерением ОЦК (ниже 50–60% нормы), мочегонную терапию следует проводить с осторожностью, только после наполнения русла (кристаллическими растворами, растворами бессолевого альбумина, свежезамороженной плазмой), чтобы не допустить усиления гиповолемии и, следовательно, увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений, нефротического криза.

Антигипертензивные лекарственные средства. Предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II, которые, помимо снижения

АД, оказывают антипротеинурическое и нефропротективное действие, уменьшая опосредованные ангиотензином II процессы накопления экстрацеллюлярного матрикса (фиброза) в клубочках и интерстициальной ткани.

Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина II составляют основу лечения больных вторичным и первичным ФСГС с ненефротической протеинурией, а также больных с нефротическим синдромом, не ответивших на иммуносупрессивную терапию.

Препаратами второй линии считают блокаторы медленных кальциевых каналов и имидазолиновых рецепторов. Оправданно назначение статинов, которые, наряду с антилипидемическим действием, обладают противовоспалительными свойствами и могут иметь значение как нефропротекторы

Средства патогенетической терапии. Основу терапии идиопатического ФСГС, протекающего с нефротическим синдромом, по-прежнему составляют ГК. При впервые возникшем нефротическом синдроме назначают преднизолон внутрь (по 1,0–1,2 мг/кг в сутки у взрослых и 60 мг/м² в сутки у детей). У больных ФСГС, чувствительных к ГК (1/5 взрослых и 1/3 детей), риск обострений снижается при длительности лечения в такой дозе (при условии удовлетворительной переносимости) не менее 12–16 нед с последующим медленным снижением в течение от 3 до 6 мес после достижения полной ремиссии.

Применение высокодозных внутривенных пульсов метилпреднизолона (по 10–15 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 1–3 дней) каждые 3–4 нед повышает эффективность лечения.

Даже частичное снижение протеинурии (неполная ремиссия) способствует замедлению развития ХПН, поэтому длительное лечение больных с нефротической формой ФСГС улучшает прогноз.

У больных сахарным диабетом, с психическими заболеваниями, выраженным остеопорозом, учитывая частоту развития нежелательных эффектов ГК, в качестве терапии первой линии применяют ингибиторы кальциневрина без добавления преднизолона — циклоспорин или такролимус. Для индукции ремиссии циклоспорин назначают в дозе 3–5 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 4–6 мес. Для поддержания ремиссии лечение продолжают, по крайней мере, 12 мес, после чего начинают медленную отмену препарата.

При глюкокортикоидзависимом ФСГС, когда для сохранения ремиссии требуются постоянно поддерживающие дозы преднизолона, иногда высокие, что сопряжено с развитием стероидной токсичности, также используют ингибиторы кальциневрина —

циклоспорин (по 3–5 мг/кг в сутки внутрь). В качестве стероидсберегающих препаратов применяют алкилирующие цитостатики – циклофосфамид (по 2,0–2,5 мг/сут внутрь в течение 8–12 нед или в виде ежемесячных высокодозных пульсов по 15 мг/кг внутривенно в течение 6–9 мес, при необходимости и далее в урежающем режиме), хлорамбуцил (по 0,2 мг/кг в сутки внутрь в течение 8–12 нед).

У больных с рецидивирующим течением ФСГС при лечении рецидива в зависимости от предшествующего опыта лечения (степени ответа и токсичности) можно использовать повторные курсы преднизолона или циклоспорина (см. подробнее «Болезнь минимальных изменений»).

Кроме иммуносупрессивных свойств, ГК и ингибиторы кальциневрина оказывают прямое действие на подоциты через стабилизацию актинового цитоскелета. Эти препараты эффективны приблизительно у 50% больных ФСГС.

Для лечения стероидрезистентного ФСГС (у пациентов, не ответивших на лечение ГК в течение 3–4 мес) используют циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг в сутки в 2 приема (целевая концентрация в крови 100–175 нг/мл) в сочетании с низкой дозой преднизолона (0,15 мг/кг в сутки) внутрь как минимум 4–6 мес.

При достижении полной или частичной ремиссии продолжают лечение в течение не менее 6 мес с последующим снижением дозы.

У пациентов с непереносимостью/токсичностью циклоспорина может быть эффективным применение препаратов микофеноловой кислоты – микофенолата мофетила (2–3 г/сут) или майфортика* в комбинации или без добавления преднизолона.

У пациентов со стероидрезистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина препарат микофенолатмофетил можно сочетать с высокими дозами дексаметазона.

Эффект применения анти-В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаб по 375 мг/м² еженедельно № 4), которые также оказывают местное действие на актиновый цитоскелет подоцитов, пока еще не до конца ясен.

Результаты применения у больных с глюкокортикоидрезистентным ФСГС плазмафереза и иммуносорбции с целью удаления циркулирующих факторов проницаемости противоречивы, в то же время плазмаферез считают компонентом лечения возвратного (рецидива) ФСГС в трансплантате. При возвратном ФСГС наряду с плазмаферезом используют усиленные схемы иммуносупрессивной терапии, в частности высокие дозы циклоспорина.

Больные, которым удалось достичь стойкой ремиссии, могут вернуться к трудовой деятельности при условии соблюдения

диеты, коррекции АД, контроля общего анализа мочи и биохимического анализа крови не реже 1–2 раз в 6 мес. При появлении признаков рецидива заболевания они должны быть госпитализированы.

Прогноз и осложнения

Течение заболевания у нелеченых больных – прогрессирующее, спонтанные ремиссии крайне редки. Факторами, влияющими на прогноз, являются выраженность протеинурии, почечная функция на момент постановки диагноза, патоморфологическая картина, ответ на лечение. Среди пациентов с резистентным к терапии персистирующим нефротическим синдромом у двух третей болезнь прогрессирует до конечной стадии в течение 5–10 лет, тогда как среди больных с достигнутой в первом эпизоде нефротического синдрома ремиссии ФСГС частота развития почечной недостаточности составляет 3–5%.

- У больных ФСГС с массивной протеинурией (более 10 г/сут) – как у детей, так и взрослых, особенно при наличии признаков тубулоинтерстициального фиброза в биоптате почки, – прогноз крайне неблагоприятный: ТПН наступает в среднем через 5 лет.
- У больных без нефротического синдрома прогноз лучше – у 80% нормальная функция почек сохраняется в течение 10 лет.

При ФСГС с рефрактерным нефротическим синдромом «терапией спасения» могут быть двусторонняя нефрэктомия, ГД и трансплантация почки, однако рецидив в трансплантированной почке возникает часто (у 30% больных).

Наиболее частые осложнения нефротического синдрома у больных ФСГС:

- **инфекции** (бактериальные, грибковые, вирусные), особенно при длительном приеме иммуносупрессантов;
- **тромбозы и эмболии** – венозные тромбозы преобладают над артериальными и развиваются чаще у взрослых больных с выраженным нефротическим синдромом и гиповолемией, принимающих мочегонные средства;
- **отек сетчатки и оболочек глаза** (при анасарке);
- **отек мозга;**
- **нефротические кризы** – развиваются при тяжелой гиповолемии и проявляются повышением температуры тела, анорексией, тошнотой, диареей, болями в животе без строгой локализации, мигрирующими рожеподобными эритемами на коже, прогрессирующей артериальной гипотензией с развитием коллапса, тахикардией, адинамией, олигурией, ОПН (чаще у стариков).

Информация для пациентов

- При отеках вследствие диагностированного ФСГС очень важно ограничивать прием поваренной соли (при массивных отеках резко — ½–½ чайной ложки в день) и воды, для чего полезно получить у врача-нефролога памятку-перечень рекомендованных для почечных больных продуктов с указанием содержания в них натрия и жидкости.
- При обнаружении заболевания уже на 3–4 стадии ХБП необходимо строгое соблюдение малобелковой диеты с ведением пищевого дневника для контроля общего калоража пищи и соотношения отдельных ее компонентов.
- Действенные способы замедлить прогрессирование ХПН и отдалить необходимость ГД — раннее начало лечения почечной анемии антианемическими средствами (препаратами железа и эритропоэтином) и контроль артериальной гипертонии.

5.7. Мембранозная нефропатия

И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко

Синоним

Мембранозный гломерулонефрит.

Определение

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

Эпидемиология

По данным разных авторов, МН составляет 12–23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита. Частота МН, вторичной к инфекции, варьирует в зависимости от эпидемиологии инфекции. В странах, эндемичных по инфекции вируса гепатита В и малярии, вторичная МН — ведущая причина НС среди детей и взрослых. Для идиопатической МН разница в частоте между странами до конца не выявлена.

МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30–50 лет), чем у детей. Большинство сообщений указывают на преобладание среди заболевших мужчин (2,2:1,0). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин.

У взрослых МН — самая частая причина НС (20–40% случаев), у детей она выявляется менее чем у 1% больных с НС.

МН рецидивирует в трансплантате примерно у 10% больных, а также может развиться в трансплантате *de novo*.

Классификация, этиология

Различают первичную (идиопатическую), вторичную и аллоиммунную формы МН.

Основой формирования иммунных комплексов при **первичной МН** является образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка, в частности к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы A_2 М-типа (PLA_2R-АТ). У 20–30% пациентов с первичной МН внутренние антигены клубочков и аутоантитела к ним не идентифицированы.

Вторичные формы составляют около 30–35% всех случаев МН и являются результатом специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные антигены. Развиваются они на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий. В связи с этим первоочередная задача обследования больного с впервые выявленной МН — исключение злокачественных опухолей (поскольку именно этот вариант почечного поражения особенно часто оказывается паранеопластическим), а также инфицирования вирусами гепатита, иммунодефицита человека и др.

Причины вторичной МН (KDIGO, 2012)

- *Аутоиммунные заболевания* (СКВ, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, миастения гравис, буллезный пемфигоид, аутоиммунный тиреоидит, синдром Сьегрена, височный артериит, болезнь Крона, реакция «трансплантат против хозяина»).
- *Инфекции* (гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, малярия, шистосомоз, филяриоз, сифилис, вызванный энтерококками эндокардит, эхинококкоз, лепра).
- *Злокачественные опухоли:*
  - карциномы (легких, пищевода, толстой кишки, молочной железы, желудка, почки, яичников, простаты, полости рта и гортани);
  - некарциномы (ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз, мезотелиома, меланома, опухоль Вильмса, аденома печени, ангиофолликулярная лимфома, шваннома, нейробластома, ганглионейрома надпочечников).

- *Лекарства/токсины* (золото, пенцилл ртути, каптоприл, НПВП, ингибитор грел, литий, формальдегид, углеводоро
- *Редкие заболевания* (саркоидоз, сер анемия, поликистоз, дефицит α_1-анти Вебера–Кристиана, первичный би системный мастоцитоз, синдром Гийе ный васкулит, ГУС, герпетиформный сплазия).

Вариант аллоиммунной МН связыва ской иммунизацией женщин антителами к пептидазе (NEP) (мембраноассоциирова белку подоцитов) и развитием типичной МН аллоиммунный механизм развития обсужда развившейся посттрансплантационной МН реципиентов.

Патогенез

Болезнь почек, идентичная по своим к логическим признакам МН человека, изуч на модели, известной более 50 лет как хе Эта модель воспроизводится с помощью а ной иммунизации крыс антигеном щеточн проксимальных канальцев почек – белко рый у крыс (но не у человека) также лок ности ножковых отростков подоцитов. Фо ных комплексов *in situ* из циркулирующ или аутологичных антител и связанного с н (мегалина) ведет к активации комплемен пути с образованием в субэпителиальном п ноатакующего комплекса (МАК) (C5b–9). вает сублетальное повреждение подоцито реактивных кислородных радикалов и эйк зацию активного цитоскелета, диссоциаци диафрагмы путем прямого цитопатическо но также при участии реактивных Т-лимф этих повреждений усиливается проницае капиллярной стенки, развивается протеин

В течение многих лет попытка иденти циркулирующих антител при МН у челов ной. В 2002 г. был описан редкий неона у детей, рожденных от матерей с гене ным отсутствием NEP-мембраноассоцииро белка подоцитов. В результате аллоимму (полученной от отца) в организме мат

анти-NEP-антитела (IgG4- или IgG1-субкласса), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода, что ведет к развитию типичной МН с протеинурией и НС у новорожденных. При этом в субэпителиальных депозитах обнаруживают $C5_{b-9}$ МАК.

В 2009 г. была установлена ведущая роль в патогенезе идиопатической МН у человека аутоантител, направленных на подоцитарный антиген — трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A_2 (PLA_2R). Анти-PLA_2R-антитела преимущественно IgG4 субкласса находят более чем у 70% больных идиопатической МН. Снижение уровня этих антител предшествует уменьшению или исчезновению протеинурии после лечения антителами к CD20-лимфоцитам (ритуксимабом), и, напротив, повышение их уровня предваряет рецидив МН. Полагают, что в будущем исследование в динамике анти-PLA_2R-антител может использоваться при мониторировании течения и лечения идиопатической МН. Поскольку IgG4 (основной субкласс антител при идиопатической МН) не способен к классическому пути активации комплемента, то допускают маннансвязывающий лектиновый путь его активации, а также независимый от комплемента механизм повреждения подоцитов анти-PLA_2R-аутоантителами.

По-видимому, существуют и другие, не только гломерулярные антигены, которые могут инициировать развитие МН. Так, обнаружено присутствие нуклеосом в субэпителиальных депозитах при люпусассоциированной МН, внутренний антиген вируса гепатита В (HB_eAg) при МН, обусловленной гепатитом В, опухолевых маркёров — при паранеопластической МН. Предполагают, что эти катионные антигены связываются с отрицательно заряженной гломерулярной базальной мембраной, проникают в нее, оседают в субэпителиальном пространстве, после чего связываются с циркулирующими антителами с формированием иммунных комплексов. Подобный зарядзависимый механизм связывания с гломерулярной базальной мембраной с последующим образованием *in situ* иммунных комплексов был подтвержден для катионного бычьего альбумина на модели МН у кролика. Это позволило предположить роль ряда модифицированных пищевых аллергенов в развитии МН у человека. В последующем антитела к катионному бычьему альбумину и субэпителиальные депозиты с его содержанием были найдены у маленьких детей с МН, развившейся в результате потребления молока.

В противоположность идиопатической МН при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранозные депозиты не только преимущественно IgG4, но и других субклассов — IgG2, IgG3 и т.д.

Клиническая картина. Диагностика

У большинства больных основным клиническим признаком является НС, реже протеинурия без НС. У 25–40% больных возможна микрогематурия, макрогематурия — редко. Артериальная гипертензия в начале заболевания наблюдается редко, в дальнейшем развивается у 20–50% больных.

Содержание сывороточного комплемента в норме, редко снижено (например, при СКВ, HBV-инфекции).

При вторичной форме отмечают клинические признаки заболевания, вызвавшего развитие МН.

У больных МН с нефротическим синдромом чаще, чем при других морфологических вариантах гломерулонефрита, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17%), легочные тромбоэмболии (17%).

Морфология

Основным морфологическим критерием МН на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» гломерулярной базальной мембраны. Однако на ранних стадиях заболевания данные признаки могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны расщепление и удвоение базальных мембран. При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживают фиксацию IgG (преимущественно IgG_4), компонентов системы комплемента (C3, $C5_{b-9}$).

Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера структурных нарушений, особенно на ранних стадиях, когда светооптические изменения не выражены.

Морфологически выделяют несколько стадий МН.

На *I стадии* МН 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 *II стадии* МН 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.

III стадия МН светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии

выявляют замурованные веществом базальной мембраны отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем на первых двух стадиях.

На *IV стадии* МН базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронноплотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты.

Первые две стадии морфологических изменений выявляют у больных на 1–2-м году болезни, при них возможна ремиссия НС, обусловленная регрессом мембранозной трансформации клубочков. Третью стадию МН наблюдают на 3–4-м году болезни, клинически она проявляется высокой протеинурией, НС, начинает формироваться почечная недостаточность. Четвертую стадию морфологических изменений наблюдают в период от 2 до 10 лет болезни и позднее, эти изменения уже необратимые, клубочковые изменения усугублены явлениями склероза в интерстиции, сосудистыми изменениями. Клинически для этой стадии характерны явления почечной недостаточности, артериальная гипертензия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с протеинурическими формами ГН. Идиопатическую МН необходимо дифференцировать от паранеопластической МН, а также от нефропатий вследствие системных, инфекционных заболеваний (см. «Этиология», «Патогенез»).

Лечение

У значительной части пациентов с МН возможны спонтанные ремиссии (у 38% больных, не леченных в течение 10 лет), но в большинстве случаев они появляются только после 2 лет течения болезни и крайне нестабильны. Предсказать, у кого из больных МН разовьется спонтанная ремиссия, не представляется возможным.

Установлены основные факторы, в определенной степени предсказывающие почечный прогноз. *Низкий риск* развития ПН имеют молодые пациенты, больные с протеинурией менее 3 г/сут. *Средний риск* имеют пациенты в возрасте до 50 лет, с протеинурией до 5 г/сут, без артериальной гипертензии, с нормальной функцией почек, без фокального гломерулосклероза и тубулоинтерстициальных изменений в ткани почки. К группе *высокого риска* развития ПН относят пациентов мужского пола, старше 50 лет, имеющих протеинурию более 10 г/сут, с исход-

ным снижением функции почек, артериальной гипертензией, склерозом клубочков и тяжелыми тубулоинтерстициальными изменениями в ткани почек.

Современная тактика лечения больных МН основывается на стратификации рисков.

Больные МН без НС с нормальной функцией почек не нуждаются в иммуносупрессивной терапии, так как риск развития ПН у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС. Эти пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для своевременного выявления артериальной гипертензии, роста протеинурии, креатинина. При протеинурии более 1,5–2,0 г/сут назначаются иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления прогрессирования болезни. При развитии гиперхолестеринемии назначают статины. Пациентам с артериальной гипертензией показано своевременное лечение, с позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны иАПФ или БРА.

Инициальную иммуносупрессивную терапию рекомендуют только больным МН с НС и при наличии одного из следующих условий (KDIGO, 2012):

- экскреция белка превышает 4 г/сут, 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;
- тяжелые инвалидизирующие и жизнеугрожающие симптомы, связанные с НС;
- креатинин сыворотки крови повышается на 30% или более в течение 6–12 мес от момента постановки диагноза (но рСКФ не более 25–30 мл/мин на 1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями.

Позднее начало иммуносупрессивной терапии, когда уже развилась ПН и имеются выраженные тубулоинтерстициальные изменения в ткани почки, малоэффективно. Кроме того, у больных с ПН выше риск осложнений иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивная терапия не применяется у больных МН (KDIGO, 2012):

- со стабильным креатинином >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м²) и уменьшением размеров почек по данным УЗИ (длина почки <8 см);
- с тяжелыми или потенциально жизнеугрожающими инфекциями.

Иммуносупрессивная терапия больных МН (KDIGO, 2012)

- Для инициальной терапии МН рекомендуется 6-месячный курс с чередованием циклов глюкокортикоидов внутрь и внутривенно и алкилирующих препаратов (циклофосфамид или хлорамбуцил) (схема Понтичелли). Так как циклофосфамид эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу, но имеет меньше побочных реакций, для инициальной терапии он предпочтительнее. Дозу циклофосфамида и хлорамбуцила модифицируют в соответствии с возрастом больного и рСКФ.
- Схема Понтичелли.
  - Месяц 1: внутривенно метилпреднизолон (1 г) ежедневно 3 дня подряд, затем внутрь метилпреднизолон (0,5 мг/кг в сутки) в течение 27 дней.
  - Месяц 2: циклофосфамид внутрь (2 мг/кг в сутки) или хлорамбуцил внутрь (0,15–0,2 мг/кг в сутки) в течение 30 дней*.
  - Месяц 3: повторить месяц 1.
  - Месяц 4: повторить месяц 2.
  - Месяц 5: повторить месяц 1.
  - Месяц 6: повторить месяц 2.

* Контролировать креатинин 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 $<3{,}5\times10^9$/л, отменить циклофосфамид или хлорамбуцил до восстановления лейкоцитов $>4{,}0\times10^9$/л.

  - Безуспешность лечения констатируют только при отсутствии достижения ремиссии как 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 сыворотки крови в течение 1–2 мес наблюдения), при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут) показана повторная биопсия почки для уточнения причины нарастания ПН.
  - Альтернативой преднизолону и алкилирующим агентам для инициальной терапии МН являются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Циклоспорин, помимо иммуносупрессивного действия на уровне Т- и В-клеток, оказывает непосредственное воздействие на подоциты. Он блокирует кальциневрин-опосредованное дефосфорилирование синаптоподина

(защищает его от протеолиза), стаби
зом актиновый цитоскелет подоцита

- Циклоспорин или такролимус рекоме
для инициальной терапии МН как мини
МН с НС, отвечающих критериям пр
ной терапии (см. выше), которые имею
к применению преднизолона/алкили
(тяжелый диабет, психические расст
нарушение репродуктивной функции
от их циклического приема.

Циклоспорин: по 3,5–5,0 мг/кг в сут
в равных дозах с интервалом в 12 ч, в
низолоном по 0,15 мг/кг в сутки в теч

Такролимус: по 0,05–0,075 мг/кг
в равных дозах с интервалом в 12
в течение 6–12 мес.

  - ◇ Терапию данными препаратами н
шей рекомендованной дозы и повы
во избежание острой нефротокси
регулярно мониторировать конц
тов в крови в период инициальн
при выявлении необъяснимого по
крови (>20%) в любом периоде леч
  - ◇ У пациентов, которые не достигли п
ремиссии в течение 6 мес, рекомен
биторы кальциневрина.
  - ◇ Рекомендуется снижать дозу ингиб
на с интервалами 4–8 нед до 50% н
ремиссия сохраняется и нет при
и продолжать такое лечение как ми

- Для лечения идиопатической МН, ре
преднизолоном и алкилирующими пр
дуется применять ингибиторы кальци
- Лечение пациентов с МН, резистен
кальциневрина, проводят с использо
на/алкилирующих препаратов.
- Лечение *рецидивов* нефротического
МН проводят повторными курсами
которые ранее вызывали ремиссию.
- В тех случаях, когда в качестве и
использовались циклические 6-меся
кортикоидов/алкилирующих препар
повторять эту схему для лечения реци
го раза.

- Не рекомендуется для инициальной терапии идиопатической МН использовать препараты микофеноловой кислоты.

Важную роль в продукции нефритогенных антител придают Th2-цитокинзависимой активации $CD20^+$ В-лимфоцитов, в связи с чем теоретически обоснованно применение при идиопатической МН анти-$CD20^+$ В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаба). В настоящее время накапливаются данные об использовании при идиопатической МН ритуксимаба как препарата первой линии, а также для лечения резистентных форм заболевания и рецидива МН в трансплантате.

При противопоказаниях к активной иммуносупрессивной терапии или при ее неэффективности показано лечение иАПФ или БРА, гиполипидемическими препаратами.

Больным МН с НС при снижении сывороточного альбумина менее 2,5 г/дл и наличии дополнительных факторов риска тромбозов рекомендована профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием варфарина*.

Прогноз

В целом МН имеет вполне благоприятный прогноз — спонтанная полная ремиссия возникает у 30% пациентов к 5 годам, частичная ремиссия — в 25–40% случаев. По данным метаанализа, 10-летняя почечная выживаемость нелеченых больных МН с НС составляет 65%, 15-летняя выживаемость — 59%.

Прогрессия в тХПН наблюдается у 14% больных через 5 лет, у 35% — через 10 лет, у 41% больных — через 15 лет. Факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз, являются мужской пол, возраст старше 50 лет, выраженный НС, протеинурия более 10 г/сут, артериальная гипертензия и снижение почечной функции на момент постановки диагноза, выраженность гломеруло- и тубулоинтерстициального фиброза, отсутствие ответа на лечение.

Глава 6

Поражение почек при системных заболеваниях

6.1. Системная красная волчанка

Н.Л. Козловская, Е.В. Захарова

Синоним

Люпус-нефрит.

Определение

Волчаночный нефрит (ВН) – иммуновоспалительное заболевание почек у больных системной красной волчанкой.

Системная красная волчанка (СКВ) – заболевание неизвестной этиологии, возникающее на основе генетического несовершенства иммунной системы и характеризующееся выработкой широкого спектра антител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, нарушением клеточного звена иммунитета, которые приводят к развитию иммунокомплексного воспаления.

Код по МКБ-10

- M32. Системная красная волчанка.
  - M32.1+. Системная красная волчанка с поражением других органов или систем.

Эпидемиология

Распространенность СКВ в европейской популяции составляет 40 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость – 5–7 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Пик заболеваемости – возраст 15–45 лет. Женщины болеют СКВ в 10 раз чаще мужчин. ВН развивается у 60% взрослых пациентов с СКВ и у 80% детей.

Профилактика

Первичную профилактику СКВ не проводят. Основной способ профилактики ВН – быстрое достижение и длительное

сохранение полной клинико-иммунологической ремиссии СКВ в результате своевременно начатой адекватной иммуносупрессивной терапии.

Скрининг

Скрининг СКВ не проводят. Скрининг ВН следует проводить у всех пациентов с СКВ независимо от пола и возраста. Рекомендуемые методы скрининга:

- расспрос и уточнение анамнеза (характерные жалобы);
- измерение АД методом Короткова;
- общий анализ мочи (протеинурия, активный мочевой осадок — чаще эритроцитурия, реже лейкоцитурия);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок).

Классификация

Морфологическая классификация ВН, предложенная в 2003 г. международными обществами нефрологов и почечных патологов ISN/RPS, включает шесть классов изменений.

- I класс. **Минимальный мезангиальный ВН.** Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлюоресцентной микроскопии
- II класс. **Мезангиопролиферативный ВН.** Мезангиальная гиперклеточность с мезангиальными иммунными депозитами
- III класс. **Очаговый ВН.** Сегментарный или глобальный эндокапиллярный либо экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением менее 50% клубочков в биоптате.
- IV класс. **Диффузный ВН.** Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50% клубочков. Класс IV подразделяют на диффузный сегментарный пролиферативный (IV-S) (>50% пораженных клубочков с сегментарными изменениями) и диффузный глобальный пролиферативный (IV-G) (>50% пораженных клубочков с глобальными изменениями). При III и IV классах обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты. В III и IV классах ВН выделяют несколько подклассов в зависимости от наличия активных (пролиферативных), хронических (склерозирующих) морфологических изменений или их сочетания: A, C, A/C соответственно.
- V класс. **Мембранозный ВН** характеризуется субэпителиальными депозитами при иммунофлюоресцентной микроскопии и значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Мембранозные изменения могут быть изоли-

рованными или сочетаться с пролифер
тание обозначают как класс V+III или
- VI класс. **Склерозирующий ВН.** Бо
полностью склерозированы.

Современная **клиническая классиф** предложена И.Е. Тареевой (1976). В завис ских особенностей, характера течения и пр выделяют несколько вариантов ВН.

- Активный нефрит.
  - ✧ Быстропрогрессирующий ВН.
  - ✧ Медленно прогрессирующий ВН:
    - – с нефротическим синдромом;
    - – выраженным мочевым синдромом
- Неактивный нефрит с минимальным или субклиническая протеинурия.

Этиология

Этиология СКВ не известна. Установле торы, играющие роль в развитии иммунн рые лежат в основе болезни, что позволя как полиэтиологичное заболевание.

- Значение генетических факторов по особенности болезни, высокая частот тов с определенными гаплотипами си том ранних компонентов системы ко распространенность среди родственни
- Роль половых гормонов доказывают ладание среди больных СКВ женщин, стрение СКВ во время беременности и
- Среди факторов окружающей среды придают ультрафиолетовому излучен
- Другие экзогенные факторы, нередк витие болезни, – некоторые лекарств числе и вирусные).

Патогенез

Основой патогенеза СКВ является пот рантности к собственным антигенам, в пер и цитоплазматическим, что приводит к из многочисленных аутоантител. Наибольш вития болезни имеют АТ к двуспирально (ДНК-гистон), ядерным рибонуклеопроте АТ становится возможна вследствие нару тоза, что приводит к появлению свободны в результате дефектного фагоцитоза попа

ток и стимулируют продукцию аутоантител. В основе гиперпродукции АТ лежат поликлональная активация В-клеток и нарушение ауторегуляции Т-клеток. Важную роль в этом процессе играют дефект удаления аутореактивных клонов В- и Т-клеток, нарушение представления аутоантигенов аутореактивным Т-клеткам, гиперактивация Т- и В-клеток. Выраженная активация В-лимфоцитов приводит к выработке аутоантител с последующим формированием иммунных комплексов, фиксацией их в почках и индукцией воспаления. Вызывая активацию системы комплемента, иммунные комплексы способствуют миграции в клубочки моноцитов и лимфоцитов, которые выделяют цитокины и другие медиаторы воспаления, активирующие локальное внутрисосудистое свертывание крови, клеточную пролиферацию и накопление экстрацеллюлярного матрикса.

В патогенезе ВН основную роль играют АТ к ДНК, наряду с которыми выделяют целый ряд аутоантител к различным клеточным структурам, роль которых в патогенезе СКВ неравнозначна. Некоторые из них обладают высокой специфичностью и патогенностью. В частности, анти-Sm-АТ патогномоничны для СКВ в целом и служат ранним доклиническим маркёром болезни; анти-Ro- и анти-Cl_0-АТ связаны с пролиферативными формами ВН. С наличием антифосфолипидных антител связывают развитие АФС.

Клиническая картина

Наиболее часто ВН возникает при остром и подостром течении СКВ с высокой иммунологической активностью, реже — при ее хроническом течении. Клинические проявления ВН варьируют от персистирующей минимальной протеинурии до быстропрогрессирующего нефрита. Наиболее тяжелое течение ВН отмечают преимущественно у молодых пациентов, в старшем возрасте ВН протекает более мягко. В ряде случаев ВН предшествует экстраренальным проявлениям СКВ (нефритическая маска, чаще характеризуется нефротическим синдромом, который иногда рецидивирует в течение нескольких лет до развития системных проявлений болезни). У 75% больных поражение почек возникает на фоне развернутой клинической картины болезни, характеризующейся значительным полиморфизмом.

Экстраренальные симптомы СКВ

- Повышение температуры тела.
- Поражение кожи: эритема лица в виде бабочки, дискоидные высыпания, ливедо, фоточувствительность.
- Поражение суставов: полиартралгии и артриты мелких суставов.

- Полисерозит: плеврит, перикардит.
- Периферические васкулиты: капилляриты, хейлит ма слизистой оболочки полости рта.
- Поражение легких: фиброзирующий альвеолит, д ные ателектазы, легочная гипертензия.
- Поражение нервной системы: судорожные припад хические нарушения, реже — головная боль мигр характера, редко — поперечный миелит и перифе нейропатия.
- Поражение сердца: миокардит, эндокардит Л Сакса, чаще с поражением митрального клапана.
- Трофические расстройства: быстрая потеря мас алопеция, поражение ногтей.
- Лимфаденопатия, спленомегалия.

Клиническая картина ВН в большинстве случаев лена гистологическими изменениями, хотя четких морфологических корреляций не существует.

Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит возникает у 10–15% больных. По клинической он напоминает классический подострый гломерул с нарастающей почечной недостаточностью, нефрот синдромом, эритроцитурией и тяжелой артериальной тензией. Морфологически данному варианту чаще все ветствует IV класс ВН, нередко с некротическими изме в клубочках и полулуниями. БПВН часто сочетается с нием сердца и ЦНС, более чем у 30% больных раз ДВС-синдром.

Активный ВН с нефротическим синдромом раз в 30–40% случаев. Кроме массивной протеинурии характерны артериальная гипертензия и стойкая ми турия. Функция почек сохранена или нарушена незнач При морфологическом исследовании обычно обнаружи III, IV, реже —V класса. Как и при БПВН, выявляют им гические изменения — анти-ДНК-АТ в высоком титр комплементемию, реже встречающиеся у больных ВН

Активный ВН с выраженным мочевым синдром вивается примерно у 30% больных. Его ризуют нурия от 0,5 до 3,0 г/сут и активный данием эритроцитурии. Артериальн более чем у 50% больных с этой картина одинаково часто пре и мезангиальными формами ВН ВН с выраженным мочевым си СКВ доминируют экстрареналь

ВН с минимальным моче протеинурия менее 0,5 г/сут

ток и стимулируют продукцию аутоантител. В основе гиперпродукции АТ лежат поликлональная активация В-клеток и нарушение ауторегуляции Т-клеток. Важную роль в этом процессе играют дефект удаления аутореактивных клонов В- и Т-клеток, нарушение представления аутоантигенов аутореактивным Т-клеткам, гиперактивация Т- и В-клеток. Выраженная активация В-лимфоцитов приводит к выработке аутоантител с последующим формированием иммунных комплексов, фиксацией их в почках и индукцией воспаления. Вызывая активацию системы комплемента, иммунные комплексы способствуют миграции в клубочки моноцитов и лимфоцитов, которые выделяют цитокины и другие медиаторы воспаления, активирующие локальное внутрисосудистое свертывание крови, клеточную пролиферацию и накопление экстрацеллюлярного матрикса.

В патогенезе ВН основную роль играют АТ к ДНК, наряду с которыми выделяют целый ряд аутоантител к различным клеточным структурам, роль которых в патогенезе СКВ неравнозначна. Некоторые из них обладают высокой специфичностью и патогенностью. В частности, анти-Sm-АТ патогномоничны для СКВ в целом и служат ранним доклиническим маркёром болезни; анти-Ro- и анти-Cl_q-АТ связаны с пролиферативными формами ВН. С наличием антифосфолипидных антител связывают развитие АФС.

Клиническая картина

Наиболее часто ВН возникает при остром и подостром течении СКВ с высокой иммунологической активностью, реже — при ее хроническом течении. Клинические проявления ВН варьируют от персистирующей минимальной протеинурии до быстропрогрессирующего нефрита. Наиболее тяжелое течение ВН отмечают преимущественно у молодых пациентов, в старшем возрасте ВН протекает более мягко. В ряде случаев ВН предшествует экстраренальным проявлениям СКВ (нефритическая маска, чаще характеризуется нефротическим синдромом, который иногда рецидивирует в течение нескольких лет до развития системных проявлений болезни). У 75% больных поражение почек возникает на фоне развернутой клинической картины болезни, характеризующейся значительным полиморфизмом.

Экстраренальные симптомы СКВ

- Повышение температуры тела.
- Поражение кожи: эритема лица в виде бабочки, дискоидные высыпания, ливедо, фоточувствительность.
- Поражение суставов: полиартралгии и артриты мелких суставов.

- Полисерозит: плеврит, перикардит.
- Периферические васкулиты: капилляриты, хейлит, энантема слизистой оболочки полости рта.
- Поражение легких: фиброзирующий альвеолит, дисковидные ателектазы, легочная гипертензия.
- Поражение нервной системы: судорожные припадки, психические нарушения, реже — головная боль мигренозного характера, редко — поперечный миелит и периферическая нейропатия.
- Поражение сердца: миокардит, эндокардит Либмана–Сакса, чаще с поражением митрального клапана.
- Трофические расстройства: быстрая потеря массы тела, алопеция, поражение ногтей.
- Лимфаденопатия, спленомегалия.

Клиническая картина ВН в большинстве случаев обусловлена гистологическими изменениями, хотя четких клинико-морфологических корреляций не существует.

Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит (БПВН) возникает у 10–15% больных. По клинической картине он напоминает классический подострый гломерулонефрит с нарастающей почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, эритроцитурией и тяжелой артериальной гипертензией. Морфологически данному варианту чаще всего соответствует IV класс ВН, нередко с некротическими изменениями в клубочках и полулуниями. БПВН часто сочетается с поражением сердца и ЦНС, более чем у 30% больных развивается ДВС-синдром.

Активный ВН с нефротическим синдромом развивается в 30–40% случаев. Кроме массивной протеинурии для него характерны артериальная гипертензия и стойкая микрогематурия. Функция почек сохранена или нарушена незначительно. При морфологическом исследовании обычно обнаруживают ВН III, IV, реже —V класса. Как и при БПВН, выявляют иммунологические изменения — анти-ДНК-АТ в высоком титре, гипокомплементемию, реже встречающиеся у больных ВН V класса.

Активный ВН с выраженным мочевым синдромом развивается примерно у 30% больных. Его характеризуют протеинурия от 0,5 до 3,0 г/сут и активный мочевой осадок с преобладанием эритроцитурии. Артериальную гипертензию отмечают более чем у 50% больных с этой формой ВН. Морфологическая картина одинаково часто представлена пролиферативными и мезангиальными формами ВН (классы III, IV, II). У больных ВН с выраженным мочевым синдромом в клинической картине СКВ доминируют экстраренальные проявления болезни.

ВН с минимальным мочевым синдромом характеризует протеинурия менее 0,5 г/сут (субклиническая) без измене-

лой Кумбс-положительной аутоиммунной гемолитической анемии), лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения.

- **Общий анализ мочи:** протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.
- **Биохимический анализ крови:** гипопротеинемия и гипоальбуминемия, повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, дислипидемия (иногда при отсутствии нефротического синдрома).
- **Проба Реберга:** снижение СКФ.
- **Иммунологические исследования.**
  - ✧ Антиядерные антитела — гетерогенная популяция антител, взаимодействующая с различными компонентами клеточного ядра. Обнаруживают более чем у 95% больных СКВ.
  - ✧ Антитела к двухспиральной ДНК (анти-ДНК) — выявляют у 40–90% больных с СКВ, особенно часто при ВН, с активностью которого они коррелируют.
  - ✧ Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro, La, Sm, рибонуклеопротеиду). Анти-Sm-АТ патогномоничны для СКВ, но их обнаруживают лишь у 30% больных, рассматривая как доклинический маркёр болезни, поскольку их появление предшествует развитию СКВ.
  - ✧ Антитела к компоненту комплемента $C1_q$ (анти-$C1_q$-АТ) определяют при развитии ВН. У пациентов с активным ВН частота их выявления доходит до 75%. Наиболее высокие титры обнаруживают при пролиферативных формах ВН. Появление анти-$C1_q$-АТ у пациентов с ремиссией ВН — маркёр начинающегося обострения. При ВН важны не только для оценки его активности, но и прогноза.
  - ✧ Антитела к фосфолипидам: антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2-GP1, волчаночный антикоагулянт — лабораторные маркёры АФС, обнаруживают почти у 50% больных СКВ, в том числе и при ВН.
  - ✧ Определение общей гемолитической активности комплемента CH50 и его фракций — у пациентов с ВН обнаруживают снижение CH50 и компонентов комплемента C3 и C4, коррелирующее с активностью нефрита.
- **Обнаружение LE-клеток.** У многих больных СКВ в крови обнаруживают так называемые LE-клетки (волчаночные клетки) — лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал.
- **Коагулограмма:** признаки гиперкоагуляции в виде гиперфибриногенемии, укорочения активированно-

го частичного тромбопластинового времени, снижения уровня антитромбина III.

Инструментальные исследования

Больным ВН показано выполнение комплексного обследования, обязательно включающего ЭКГ и ЭхоКГ (обнаружение возможной патологии сердца), рентгенографию органов грудной клетки (для исключения волчаночного поражения легких, а также для своевременной диагностики вторичной бронхолегочной инфекции и стероидного туберкулеза при длительной иммуносупрессивной терапии), УЗИ органов брюшной полости.

УЗИ почек выявляет увеличение их размеров, отечность паренхимы (при активном ВН в острую фазу болезни), уменьшение размеров почек (при достижении ХПН). У больных с сочетанием ВН и АФС-нефропатии можно обнаружить неровность контуров почек за счет кортикальных рубцов в участках перенесенных инфарктов.

Морфологическая картина волчаночного нефрита

Морфологическая картина ВН отличается значительным полиморфизмом. Наиболее выражены гломерулярные изменения (мезангиальная гиперклеточность, расширение мезангия, пролиферация эндотелиальных клеток, изменения базальных мембран капилляров), в некоторых случаях выявляют участки некроза капиллярных петель и полулуния. При иммуногистохимическом исследовании в клубочках выявляют отложения IgG, часто в сочетании с IgM и IgA, ранних компонентов комплемента — C3, C4, особенно Clq, а также фибрина. Присутствие в биоптате всех иммунореактантов носит название full house и делает диагноз ВН высоковероятным даже при отсутствии других клинических и серологических маркёров СКВ. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают депозиты иммунных комплексов различной локализации. Характерным признаком ВН считают тубулоретикулярные включения в клетках эндотелия капилляров клубочка, напоминающие парамиксовирусы. Помимо гломерулярных изменений в половине биоптатов отмечают тубулоинтерстициальные — дистрофию и атрофию эпителия канальцев, инфильтрацию интерстиция мононуклеарными клетками, очаговый или диффузный фиброз. Выраженность тубулоинтерстициальных изменений соответствует тяжести гломерулярного поражения и является важным прогностическим фактором. В крайне редких случаях при СКВ возможно развитие изолированного тубулоинтерстициального нефрита как единственного варианта поражения почек. У 20–25% больных отмечают поражение мелких сосудов почек, включаю-

щее волчаночный васкулит, волчаночную васкулопатию, ТМА. Развитие последней чаще обусловлено АФС, хотя при отсутствии антител к фосфолипидам возможно развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Все виды сосудистого поражения независимо от патогенеза ухудшают прогноз ВН. У некоторых больных может возникнуть необходимость выполнения повторной биопсии почки. В этих случаях выявляют признаки трансформации одного класса ВН в другой, как правило, более благоприятного (II или V) в менее благоприятный (III или IV). Реже происходит трансформация III или IV класса в V класс.

Критерии Американского общества ревматологов

Постановка диагноза СКВ практически не представляет трудности при развернутой клинической картине болезни. Его устанавливают при наличии не менее 4 из 11 диагностических критериев Американского общества ревматологов (1997).

- Эритема лица («бабочка»).
- Дискоидная сыпь.
- Фоточувствительность: кожная сыпь как необычная реакция на солнечный свет.
- Язвы в полости рта: обычно безболезненные изъязвления в полости рта или носоглотке.
- Артрит: неэрозивный артрит двух и более периферических суставов.
- Серозит: плеврит или перикардит.
- Поражение почек: протеинурия более 0,5 г/сут и/или цилиндрурия (эритроцитарные цилиндры).
- Поражение ЦНС: судороги или психоз (при отсутствии приема ЛС или метаболических нарушений).
- Гематологические нарушения: гемолитическая анемия, лейкопения и/или лимфопения, тромбоцитопения.
- Повышение уровня антител к ДНК, наличие антител к Sm-антигену, антифосфолипидных антител (включая IgG- и IgM-антитела к кардиолипину или волчаночный антикоагулянт), ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса.
- Положительный тест на антинуклеарный фактор: повышение титров антинуклеарного фактора (при отсутствии приема ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при ВН следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек: УП, пурпурой Шенлейна–Геноха, лекарственной болезнью, аутоиммунным гепатитом, ревматоидным артритом,

миеломной болезнью, с инфекциями (инфек
дитом, туберкулезом). При стертых систем
или их отсутствии необходимо дифференцир
В этих случаях неоценимую помощь оказыва
поскольку при гистологическом исследова
материала могут быть выявлены специфичес
ские признаки люпус-нефрита.

Показания к консультациям других

- Консультация дерматолога показана пр
ных кожных проявлений (кроме «бабо
билизации).
- Консультация невролога показана при
логической симптоматики для уточнен
жения нервной системы и назначени
терапии.
- Консультация психиатра необходима
хических нарушений (особенно псих
с суицидальными мыслями) с целью о
ности пациента для себя и окружающих
о целесообразности перевода в психосо
ние, а также для назначения психотроп
- Консультация офтальмолога показана:
на зрительные нарушения — для ут
поражения глаз (патология сосудов
СКВ, стероидная катаракта, «сухой» с
чии артериальной гипертензии, обнар
липидных антител для выявления АФС
поражения органа зрения, возможно,
симптомно.
- Консультация стоматолога показана пр
стой оболочки полости рта для уточне
жения (энантема, стоматит бактериал
природы как осложнение иммуносуп
и назначения соответствующего мести
- Во время беременности пациенткам
совместное наблюдение нефролога и
ления тактики ведения беременности
основного заболевания.

Лечение

Цели лечения

Состоят в достижении ремиссии забол
щим поддержанием ее и предупреждение
контроля иммунологической активности

что позволяет остановить развитие повреждения и восстановить функцию почек.

Показания к госпитализации

- Появление признаков поражения почек у пациентов с СКВ.
- Обострение ВН с развитием остронефритического или нефротического синдрома.
- Быстропрогрессирующее нарушение функции почек.
- Артериальная гипертензия, резистентная к проводимой терапии.
- Макрогематурия.
- Появление лихорадки у больных ВН.
- Выраженная тромбоцитопения.
- Боли в грудной клетке.

Немедикаментозное лечение

Всем больным с активными формами ВН показано уменьшение психоэмоциональных и физических нагрузок, при максимальной активности болезни — постельный режим. Необходим отказ от курения. Больные с артериальной гипертензией, отеками и нарушением функции почек должны ограничить количество потребляемой жидкости, регулируя его по диурезу вчерашнего дня. Пациентам с остронефритическим и нефротическим синдромами, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью показана диета с низким потреблением соли. Количество белка в пище больных ВН не должно превышать 1 г/кг массы тела в сутки.

Медикаментозное лечение

Всем больным ВН рекомендуется гидроксихлорохин в дозе 6,5 мг/кг в сутки (но не более 400 мг/сут). В остальном лечебная тактика при ВН зависит от морфологического варианта нефрита.

При ВН I–II и VI класса иммуносупрессивная терапия проводится лишь в том объеме, которого требуют экстраренальные проявления СКВ, за исключением редких случаев волчаночной подоцитопатии у больных ВН I–II класса, когда лечение проводится высокими дозами преднизолона.

При ВН IIIA или IIIA/C (±V) и IVA или IVA/C (±V) класса инициальная терапия включает циклофосфамид внутривенно в малых дозах (суммарная доза 3 г в течение 3 мес) или препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил в целевой дозе 3 г/сут в течение 6 мес или микофенолата 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 пр
по 1,0–0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед с по
нием до ≤10 мг/сут к 4–6 мес. У пациентов с
ми прогностическими факторами (острое на
почек, большой объем клеточных полулуний
идного некроза) циклофосфамид применяют
дозах (0,75–1,0 г/м²) ежемесячно в течение
(2,0–2,5 мг/кг в сутки) в течение 3 мес.

При ВН V класса с нормальной функцией
тической протеинурией лечение проводят а
скими и антигипертензивными препаратами
прессанты назначают по показаниям со сто
проявлений СКВ. При чистом V классе ВН
нефротической протеинурией применяют
феноловой кислоты (микофенолата мофет
3 г/сут в течение 6 мес), циклофосфамид, ин
неврина (циклоспорин, такролимус) в сочета
ном внутрь (0,5 мг/кг в сутки). У отдельных
гоприятных прогностических факторов в кач
микофенолата мофетилу и циклофосфамиду
ся азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки. При со
V класса с изменениями III или IV класса леч
согласно принципам, указанным для III–IV к

Критериями ответа на индукционную т
феративных формах ВН считают:

- уменьшение гематурии, лейкоцитурии и
дров в осадке мочи;
- снижение или, по крайней мере, ста
трации креатинина крови (при этом у
ратимыми морфологическими изменен
функция почек может не восстановить
- уменьшение протеинурии.

Следует помнить, что для максимальн
креции белка необходимо существенно
чем для уменьшения активности мочевого
шения функции почек.

Полная ремиссия ВН определяется ка
ношения белка/креатинина мочи <50 мг/м
или близкой к нормальной (в пределах 10%
если ранее функция была нарушена) почечн

Частичная ремиссия ВН определяется
теинурии на >50% исходного и до субнеф
с нормальной или близкой к нормальной по

Желательно, чтобы эффект был достиг
и не позже 12 мес от начала терапии.

Рефрактерные формы ВН: у пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики с активными ВН и сморщиванием почек. При сохраняющейся активности ВН показана смена режима инициальной терапии (с циклофосфамида на микофенолата мофетил и наоборот) или назначение ритуксимаба, ингибиторов кальциневрина или внутривенного иммуноглобулина.

Поддерживающая терапия. У пациентов с положительной динамикой ВН III и IV класса на фоне инициальной терапии последующую иммуносупрессию рекомендуется проводить препаратами микофеноловой кислоты в меньших дозах (целевая доза микофенолата мофетила 2 г/сут) или азатиоприном (2 мг/кг в сутки) в сочетании с низкими дозами преднизолона (5,0–7,5 мг/сут) в течение как минимум 3 лет. После этого можно предпринять попытку постепенной отмены препаратов, начиная с преднизолона. При ВН «чистого» V класса, а также при непереносимости препаратов микофеноловой кислоты и азатиоприна можно использовать ингибиторы кальциневрина.

Лечение обострений ВН: при обострениях, возникших после достижения полной или частичной ремиссии, лечение проводится по тем же схемам инициальной терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. Если повторный курс лечения ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфамида, целесообразно использовать микофеноловую кислоту. При подозрении, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных либо хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки.

Помимо иммуносупрессивной, при ВН показана также ренопротективная терапия, направленная на уменьшение риска неиммунного прогрессирования нефрита, обусловленного внутриклубочковой гипертензией в сохранных клубочках. С этой целью назначают иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), обладающие помимо антигипертензивного антипротеинурическим действием. К методам ренопротекции относят контроль гиперлипидемии, достигаемый назначением гиполипидемических ЛС.

При нефротическом синдроме с альбумином сыворотки крови <20 г/л, особенно если НС персистирует или имеются антифосфолипидные антитела, необходима антикоагулянтная терапия. Применение дезагрегантов (ацетилсалициловой кис-

лоты) оправданно у пациентов с антифосфолипидными антителами. Рекомендуются также применение препаратов кальция и витамина D и иммунизация убитыми вакцинами, так как это может способствовать уменьшению коморбидных состояний, ассоциированных как с самим заболеванием, так и с его лечением.

При активных формах ВН иммуносупрессивную терапию следует начинать незамедлительно. При отсутствии морфологических данных показаниями к активной терапии ВН служат НС, выраженная эритроцитурия, артериальная гипертензия, признаки нарушения функции почек, однако биопсия почки должна быть выполнена в кратчайшие сроки. При изолированной протеинурии, не превышающей 1 г/сут, с незначительной эритроцитурией лечение следует проводить в соответствии с активностью экстраренальных проявлений СКВ до выполнения биопсии почки и корректировать терапию в зависимости от результатов биопсии (см. выше).

Заместительная почечная терапия при волчаночном нефрите

Терминальная почечная недостаточность, требующая ЗПТ, в настоящее время развивается лишь у 10–15% больных ВН. Особенностью терминальной стадии ВН считают сохранение в ряде случаев высокой активности волчаночного процесса, представленного экстраренальными симптомами (или изолированными лабораторными нарушениями, которые отмечают примерно у 30% больных на ГД), несмотря на развитие нефросклероза, что требует продолжения иммуносупрессивной терапии на фоне ГД. Выживаемость больных ВН на диализе сопоставима с выживаемостью больных другими нефропатиями и варьирует от 70 до 90% (5-летняя выживаемость). У больных СКВ могут использоваться все виды ЗПТ, но при проведении перитонеального диализа у больных, продолжающих получать иммуносупрессию, может быть повышен риск инфекционных осложнений, а при проведении ГД у больных с антифосфолипидными антителами — риск тромбозов сосудистого доступа.

Трансплантация может быть выполнена в тех случаях, когда активность СКВ отсутствует или выражена минимально в течение не менее чем 3–6 мес. Наилучшие результаты достигаются при пересадке почки от живого донора или при преэмптивной трансплантации. При подготовке к трансплантации необходимо обследовать больных на наличие антифосфолипидных антител, так как их присутствие ассоциировано с повышенным риском сосудистого повреждения пересаженной почки. Результаты трансплантации сравнимы с таковыми в других группах больных. Частота обострений СКВ после трансплантации почки

составляет около 5%, рецидив ВН в трансплантате отмечают у 2–9% пациентов, причем в большинстве случаев серологические признаки активности болезни отсутствуют. Потери трансплантата, связанные с рецидивом ВН, не превышают 2%.

Примерные сроки нетрудоспособности

Продолжительность госпитализации пациентов с активным ВН в начале болезни или при ее обострении составляет не менее 30 дней, при быстропрогрессирующем ВН — 45 дней и более.

Дальнейшее ведение

Все больные ВН подлежат диспансерному наблюдению, цель которого — поддержание ремиссии болезни и профилактика обострений, позволяющие остановить или замедлить прогрессирование нефропатии. В связи с этим необходимы:

- мониторинг клинико-лабораторной активности ВН и СКВ в целом;
- своевременная диагностика обострений и коррекция иммуносупрессивной терапии;
- тщательный контроль артериальной гипертензии и дислипидемии как факторов неиммунного прогрессирования ВН, антифосфолипидных антител как фактора риска АФС-нефропатии; коррекция соответствующих режимов нефропротективной и антитромботической терапии;
- профилактика инфекционных осложнений;
- распознавание осложнений медикаментозной терапии.

Для осуществления этой программы показано:

- посещение нефролога в течение 1-го года после наступления ремиссии ежемесячно, в дальнейшем — ежеквартально;
- контроль общих анализов крови и мочи — 1 раз в месяц, биохимического и иммунологического анализов крови — 1 раз в 3 мес;
- контроль липидного спектра крови — ежегодно;
- в соответствии с рекомендациями ревматолога ежегодно проводят денситометрию (диагностика остеопороза), рентгенографию костей таза (обнаружение асептического некроза головок бедренных костей);
- консультация офтальмолога ежегодно (контроль состояния сосудов сетчатки у пациентов с артериальной гипертензией и АФС);
- консультация гинеколога ежегодно (своевременная диагностика овариальной дисфункции в связи с риском развития гонадотоксического эффекта цитостатиков, при планировании беременности).

Ведение больных волчаночным нефритом во время беременности

Беременность — фактор риска развития и обострения СКВ. Хотя фертильность у пациенток с СКВ не ниже, чем в общей популяции, беременность у них сопровождается высоким риском различных осложнений. Прогноз для матери и плода более благоприятен, если к моменту зачатия достигнута и не менее чем в течение 6 мес сохраняется ремиссия СКВ, а функция почек стабильно нормальная. Максимально часто неблагоприятные исходы беременности наблюдают у пациенток с люпус-нефритом, особенно при имеющихся до наступления гестации АГ, протеинурии и азотемии (риск потери плода составляет 75%). В связи с этим для больных ВН важное значение имеют тщательная контрацепция и правильное планирование беременности. До зачатия необходимо провести контрольное клинико-иммунологическое обследование, чтобы подтвердить наличие ремиссии ВН и СКВ в целом. На первом после констатации беременности визите к нефрологу необходимы:

- тщательный осмотр больной с измерением АД;
- оценка активности ВН и функции почек — общий анализ мочи, определение суточной протеинурии, СКФ (проба Реберга);
- общий анализ крови;
- иммунологические исследования (анти-ДНК-антитела, антинуклеарный фактор, общая гемолитическая активность комплемента CH50 или C3 и C4 — обязательно, анти-Ro- и анти-La-антитела для оценки риска осложнений беременности — в зависимости от возможности определения этих АТ в иммунологической лаборатории);
- определение антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта.

В первые два триместра необходимо ежемесячно выполнять общие анализы мочи и крови с обязательным определением числа тромбоцитов. В конце каждого триместра обязательны повторные исследования СКФ и суточной протеинурии, антикардиолипиновых антител, комплемента и анти-ДНК. Пациенткам с признаками иммунологической активности СКВ при отсутствии клинических проявлений болезни показано более тщательное мониторирование.

Использование циклофосфамида микофеноловый кислоты, иАПФ, БРА и антикоагулянтов кумаринового ряда не рекомендуется, допустимо применение ГК (в небольших дозах), азатиоприна, ингибиторов кальциневрина, гидроксихлорохина, прямых антикоагулянтов, аспирина*. Последний целесообразен

для профилактики развития преэклампсии и может быть рекомендован всем беременным с ВН.

Информация для пациентов

СКВ — хроническое заболевание, развивающееся вследствие нарушений в иммунной системе. Характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, наиболее серьезным из которых является поражение почек — ВН. Основные методы лечения ВН — применение преднизолона и цитостатиков, наиболее эффективный среди них — циклофосфамид. Лечение ВН длительное, период начальной терапии, способной привести к развитию ремиссии, составляет 6–7 мес и в случае необходимости может быть продлен на больший срок. За ним следует период поддерживающей терапии продолжительностью не менее 1,5 года. Таким образом, начальный курс лечения ВН продолжается не менее 2 лет, но и в дальнейшем возможно продолжение приема преднизолона в малых дозах — 5–10 мг/сут, что позволит поддерживать ремиссию и затормозить прогрессирование нефрита. В случае несвоевременно начатой или неадекватной тяжести ВН терапии, связанной в том числе с отсутствием у пациента приверженности лечению, болезнь может принять прогрессирующее течение и быстро привести к развитию ХПН, которая потребует применения ГД. Чтобы этого избежать, необходимы тщательное наблюдение нефрологом, регулярное выполнение назначенных им анализов, соблюдение определенного режима (избегать инсоляции, психоэмоциональных нагрузок, недопущение несвоевременной беременности) и диеты (ограничение соли до 4 г/сут при наличии артериальной гипертензии и нарушении функции почек, ограничение животных жиров при гиперлипидемии). Рекомендации по лечению преднизолоном и цитостатиками, а также по контролю АД носят строго индивидуальный характер и не могут изменяться больным самостоятельно.

Прогноз

На течение и прогноз СКВ, и ВН в частности, в последние десятилетия наибольшее влияние оказывает иммуносупрессивная терапия. Применение сначала ГК, а затем и цитостатических ЛС привело к увеличению 5-летней выживаемости больных СКВ в целом с 49 до 92% (1960–1995), больных ВН — с 44 до 82%, в том числе при наиболее тяжелом IV классе ВН — с 17 до 82%.

Основные факторы неблагоприятного почечного прогноза у больных ВН — повышенная ККСК в дебюте болезни и артериальная гипертензия. Почечная выживаемость зависит также

от гистологического класса ВН (прогноз луч
классе, хуже при III, IV и VI классе). В качестве
прогностических факторов рассматривают б
нефрита, отсроченное начало иммуносупре
высокий уровень протеинурии, или нефрот
наличие, частоту и характер обострений.
ваемость ухудшает также ряд морфологич
интерстициальный фиброз, атрофия каналь
сосудистые изменения, в том числе обусловле
ем антифосфолипидных антител. К экстрар
рам неблагоприятного прогноза относят т
гипокомплементемию, низкий уровень гемат
также демографические и социальные факт
дебют СКВ в детстве, мужской пол и низкий
связаны с худшей почечной выживаемостью
носупрессивную терапию, определяемый чер
протеинурии и ККСК, служит удобным пок
долговременного почечного прогноза.

К причинам смерти больных ВН относят
числе сепсис, сосудистые заболевания (ИБС,
ные осложнения), тромбоэмболические осло
связанные с АФС.

6.2. АНЦА-ассоциированный системны

Т.В. Бекетова

Синонимы

АНЦА-ассоциированный системный вас
с поражением почек, АНЦА-ассоциированны
сирующий гломерулонефрит (ГН). Поскольку
теризуют с учетом морфологических и имму
изменений в почках, возможно употребление
ассоциированный малоиммунный ГН», АН
ный ГН с полулуниями.

Определение

АНЦА представляют собой семейство ау
ленных против различных ферментов первич
плазмы нейтрофилов. Наибольшее значение
тизирующего повреждения сосудистой стенк
к протеиназе 3 (ПР-3) и миелопероксидазе (М

- Понятие «АНЦА-ассоциированный
объединяет группу заболеваний с пора
почки, в основе которого лежит системн
щий васкулит, патогенетически связанн
АНЦА. Различные варианты АНЦА-

морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение, прогноз и общие подходы к лечению. АНЦА-ГН может выступать в качестве изолированного почечного васкулита с поражением сосудов клубочков почки или быть одним из клинических проявлений заболевания из группы АНЦА-СВ (табл. 6-1): гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Черджа–Строс (ЭГПА).

Таблица 6-1. Определения нозологических форм, составляющих группу АНЦА-СВ

Нозологическая форма	Определение
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии)
Микроскопический полиангиит	Некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут также поражаться артерии мелкого и среднего калибра
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросса (ЭГПА)	Эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования в Российской Федерации не проводили. В Европе и США распространенность АНЦА-ГН составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость АНЦА-СВ – около 20 случаев на 1 млн населения в год (ГПА – 5–10, МПА – 6–8, ЭГПА – 1–3 на 1 млн населения). Встречается преимущественно у пациентов среднего и пожилого возраста с небольшим преобладанием мужчин. Чаще болеют европейцы, однако тяжелее АНЦА-ГН протекает у афроамериканцев. Заболеваемость несколько возрастает в зимние месяцы.

Этиология и патогенез

Этиология АНЦА-ГН точно не установлена. Обсуждается участие *Staphylococcus aureus* в инициации гранулематозного воспаления, ассоциированного с антителами к ПР-3. Косвенным подтверждением инфекционной этиологии является наличие

гранулематозного воспаления с участием Th17-клеточных реакций, возможно, связанных с индуцированной Т-клеточной инфекцией гиперчувствительностью.

Получены доказательства влияния генетических факторов: увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе связано с наличием HLA-DPB1*0401; к гиперпродукции антител к ПР-3 предрасполагают аллель PTPN 22 620W и дефект в аллели, кодирующего α_1-антитрипсин (основной ингибитор ПР-3). Установлено, что степень экспрессии антигенов на мембране нейтрофилов, с которыми реагируют АНЦА, генетически детерминирована, и у больных ГПА с высоким уровнем экспрессии ПР-3 повышен риск развития обострения.

В сыворотке крови больных ГПА преимущественно определяют антитела к ПР-3. При МПА с одинаковой частотой выявляют антитела к ПР-3 и к миелопероксидазе (МПО). При ЭГПА гиперпродукция АНЦА отмечается в 35–70% случаев, преимущественно со специфичностью к МПО. При АНЦА-ассоциированном ЭГПА отмечена высокая частота HLA-DRB4, в то время как у больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания выявляют вариабельность гена *IL-10*.

АНЦА напрямую воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания посредством рецепторов Fab^2 и Fc с антигенами (ПР-3, МПО), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, и вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с высвобождением оксида азота, протеолитических ферментов, хемокинов. АНЦА увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов, вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов.

Некроз стенки капилляров клубочков почки сопровождает разрыв капиллярных петель, что, в свою очередь, запускает процесс пролиферации моноцитов и эпителиальных клеток с образованием скоплений, окружающих капиллярные петли клубочка в виде полулуний. При отсутствии лечения эпителиальные полулуния быстро становятся фиброэпителиальными и полностью склерозируются и гиалинизируются.

Несмотря на связь патологических изменений с продукцией АНЦА, при реакции иммунофлюоресценции в ткани почки не обнаруживают иммунных депозитов, в связи с чем применяют термин «малоиммунный ГН».

При ГПА полиангиит, патогенетически связанный с АНЦА, сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией, механизмы которой расшифрованы

значительно меньше. На раннем этапе гранулематозного воспаления в центральной зоне некроза наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами. Своеобразной реакцией на острое некротическое поражение становится аккумуляция многоядерных гигантских клеток, в цитоплазме которых обнаруживают фагоцитированные нейтрофилы и продукты их распада. Полиморфно-клеточная гранулематозная ткань помимо скоплений нейтрофилов, окруженных антигенпрезентирующими клетками (CD208⁺ дендритные клетки), макрофагов CD68, многоядерных гигантских клеток, CD4⁺ CD28 эффекторных Т-клеток памяти Th1-типа, Т-клеток, секретирующих ИЛ-17, гистиоцитов и эозинофилов содержит аутореактивные В-клетки и плазмоциты, продуцирующие АНЦА.

В то время как формирование гигантоклеточных некротизирующих гранулем преимущественно наблюдается в органах респираторного тракта, некротизирующий васкулит, распространенность которого может варьировать, наиболее драматично протекает в почках, характеризуясь развитием фокального сегментарного малоиммунного ГН с полулуниями.

Клиническая картина

Поражение почек часто отмечается при МПА (90%) и ГПА (80%), значительно реже при ЭГПА (20–45%). Клинической особенностью АНЦА-ГН является склонность к быстропрогрессирующему течению (БПГН) со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев. По современной классификации АНЦА-БПГН относят к III типу (табл. 6-2). Установлено, что из всех случаев БПГН более 50% составляют больные АНЦА-ГН. Наиболее часто БПГН развивается при МПА (40–55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение ГН.

ГН может быть дебютным проявлением АНЦА-СВ или присоединяться в ходе последующих обострений, в связи с чем требуется внимательное мониторирование показателей поражения почек на всем протяжении болезни.

АНЦА-ГН может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко макрогематурией), БПГН, остронефритическим синдромом. Не свойственно развитие нефротического синдрома или злокачественной артериальной гипертензии (в отличие от классического узелкового полиартериита).

Патогномоничных для АНЦА-ГН признаков при физикальном обследовании нет. Как правило, развитию АНЦА-ГН сопутствуют общие симптомы, такие как слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, лихорадка, артралгии и миалгии.

Таблица 6-2. Классификация типов быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Тип БПГН	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. Мембранопролиферативный ГН	30–40%
III	АНЦА-ассоциированный: малоиммунный с отсутствием иммунных отложений при иммуногистологическом исследовании	ГПА МПА ЭГПА	50%
IV	Сочетание I и III типа	–	–
V	АНЦА-негативный васкулит почек: с отсутствием иммунных отложений	Идиопатический	5–10%

Системные проявления обусловлены клиническими симптомами, характерными для одной из нозологических форм АНЦА-СВ. Всегда следует по возможности уточнять нозологическую принадлежность АНЦА-ГН.

Клиническое течение ГПА определяет триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек. Среди больных ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах циклофосфамида.

У подавляющего большинства больных (более 90%) развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП. Язвенно-некротический ринит сопровождается жалобами на заложенность носа, сукровичное отделяемое из носа, кровянистые корки, рецидивирующие носовые кровотечения. Вследствие перфорации носовой перегородки у 25% больных формируется седловидная деформация носа. Помимо язвенно-некротического ринита наблюдаются язвенный стоматит, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы (35%), осложняющейся стенозом гортани. Более чем у 60% больных ГПА диагностируют разнообразное поражение придаточных пазух: от изолированного гайморита, фронтита, мастоидита до тяжелого деструктивного пансинусита. При КТ или МРТ характерно утолщение слизистой носа и придаточных пазух, вплоть до полного заполнения пазухи гранулематозной тканью, на более поздней стадии выявляют деструкцию подлежащей костной ткани. Этмоидит может осложняться деструкцией стенки орбиты с распространением гранулематозной ткани в орбиту. Более чем у 50% больных поражается орган слуха.

Поражение легких (50–70%) при ГПА характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде двусторонних, нередко субплеврально расположенных узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей, что значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. В каждом таком случае проводят дифференциальную диагностику с инфекционными заболеваниями, включая септическую эмболизацию, абсцесс, пневмоцистную инфекцию, туберкулез, микозы.

Возможно развитие гранулематозного эндобронхита (30%), значительно реже наблюдаются плеврит, умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Несмотря на то что деструктивный процесс в легких у 35% пациентов с ГПА сопровождается кровохарканьем, легочное

кровотечение развивается редко. В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно, с отсутствием жалоб на кашель и скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении.

Поражение органа зрения (50%) у каждого пятого больного приводит к слепоте. ГПА свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы (25%). Реже наблюдаются конъюнктивит, эписклерит, увеит и вторичный дакриоцистит, обусловленный гранулематозным воспалением с затруднением оттока жидкости по слезному каналу. Описаны неврит зрительного нерва, окклюзия центральной артерии сетчатки.

Поражение кожи (25–35%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями, подкожными узелками (*livedo reticularis*), описана симптоматика гангренозной пиодермии и феномена Рейно.

Поражение периферической нервной системы в первую очередь характеризуется развитием асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита (20–30%), значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. Возможен вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов, который диагностируют у каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха.

Поражение сердца при ГПА не превышает 20%. Как и у всех больных АНЦА-СВ, при ГПА повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний (острого инфаркта миокарда, инсульта, периферической артериальной окклюзии), при этом отмечено повышение риска острого инфаркта миокарда, но не стенокардии.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием ишемических язв желудка, кишечника и риском кровотечения у больных ГПА встречается редко (5%).

Клиническое течение МПА у 50% больных проявляется в виде тяжелого легочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА.

МПА имеет много общих черт с ГПА, отличаясь отсутствием гранулематозного воспаления, вследствие чего МПА не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулемы. Поражение ВДП при МПА встречается в виде некротического или атрофического ринита (30–70%), синусита (10–30%), среднего отита (20–30%). Носовые кровотечения развиваются не часто, перфорация носовой перегородки возможна, но формируется редко.

Патология легких (35–70%) при МПА представлена некротизирующим альвеолитом. При рентгенологическом обследовании выявляют инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры. Поражение легких при МПА протекает тяжело (особенно при наличии антител к ПР-3), у половины больных осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится фатальным. Легочное кровотечение способно развиться внезапно, единственным признаком геморрагического альвеолита, помимо рентгенологических изменений, может быть быстрое снижение уровня гемоглобина вследствие геморрагии в ткань легкого.

При МПА с гиперпродукцией антител к МПО описаны случаи фиброзирующего альвеолита, что чаще наблюдается у пациентов пожилого возраста.

Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями (*livedo reticularis*), некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.

Для поражения органа зрения (30%) свойственно развитие склерита и эписклерита.

Поражение периферической нервной системы (30%) проявляется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом.

Поражение ЖКТ (10%) характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника. Описаны синдром Бадда–Киари, панкреатит, холецистит, патология печени (гепатомегалия).

Клиническое течение ЭГПА подразделяют на три фазы, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет.

- *I фаза* (может продолжаться до 30 лет) включает появление бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, симптомов лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена.
- Для *II фазы* типично присоединение признаков эозинофильных инфильтратов в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с эозинофилией (более 10%).
- *III фаза* характеризуется дальнейшим прогрессированием заболевания, развитием системного некротизирующего васкулита с эозинофильным гранулематозным воспалением. В этот период может возникнуть ремиссия бронхиальной астмы.

Поражение ВДП при ЭГПА включает аллергическим полипозным ринитом (55%) и синуситом (45%), которые наряду

с бронхиальной астмой относятся к деб заболевания.

Поражение легких (70%) характеризу ми инфильтратами (эозинофильная пневм без полостей распада. Кровохарканье наблю ных с поражением легких, но случаи лего крайне редки. Возможно вовлечение плевр плеврит), умеренное увеличение внутригр ских узлов.

Поражение сердца (30–50%) при ЭГПА образной патологией, включающей острый и перикардит, эндомиокардит, диффузную ин миопатию, сердечную недостаточность, нару водимости, острый коронарный синдром, к обусловлен васкулитом коронарных артерий ца при ЭГПА в первую очередь следует связы и высвобождением эозинофильных кардиото При морфологическом исследовании в эндо некротизирующие гранулемы, в фокусах эозинофильный протеин. Развитие кардиал новится причиной летального исхода у 50%

Диагностика

Решающее значение в диагностике АНЦ ное обследование пациента с выявлением симптомов (табл. 6-3). Требуется целен поражения дыхательных путей с обязат ем риноскопии, ларингоскопии, КТ прида ких, поскольку даже выраженные измене пазухах при КТ и тяжелое поражение ле множественных инфильтратов с деструкц бессимптомно или сопровождаться скудно птоматикой. Рентгенография грудной клет информативностью, чем КТ.

Лабораторные исследования: основ определение в сыворотке крови АНЦА иммунофлюоресценции (с использование ровых доноров, фиксированных этаноло иммуноферментного анализа с определен к ПР-3 и МПО. АНЦА с цитоплазматиче флюоресцентного свечения (цАНЦА) или а кочувствительны и специфичны для ГПА с перинуклеарным типом свечения (пАН у 70% больных с ЭГПА, но не всегда со спец При МПА и идиопатическом БПГН при

Таблица 6-3. Классификационные критерии АНЦА-СВ (Leavitt R. et al., 1990; Masi et al., 1990)

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	Изменения мочи	Гематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%		
Микроскопический полиангиит	Не разработаны	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа-Стросса (ЭГПА)	Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе
	Эозинофилия	Эозинофилия свыше 10% общего количества лейкоцитов
	Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	Мигрирующие легочные инфильтраты	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	Патология придаточных пазух носа	Боль или рентгенологические изменения
	Экстраваскулярная эозинофилия	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве по данным биопсии
Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%		

частотой обнаруживают антитела к ПР-3/цАНЦА и к МПО/пАНЦА. Хорошо известно, что АНЦА, являясь важным диагностическим маркёром АНЦА-ГН, имеют невысокую ценность для мониторирования активности заболевания, поскольку мо-

гут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания и отсутствовать при рецидиве.

Изменения в картине крови при АНЦА-ГН неспецифичны. В период активности, как правило, наблюдаются нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Для ЭГПА характерна эозинофилия (свыше 10% общего количества лейкоцитов), которая встречается на любой стадии заболевания. В то же время нормальный уровень эозинофилов не исключает диагноза ЭГПА, поскольку возможно отсутствие периферической эозинофилии при выраженной тканевой эозинофильной инфильтрации.

Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью АНЦА-ГН. Возможно обнаружение ревматоидного фактора как неспецифического признака воспалительной активности. Уровень иммуноглобулинов до начала лечения не повышен. Иммунные комплексы в сыворотке крови и тканях обнаруживают редко. Гипокомплементемия нехарактерна. Крайне редко выявляют антитела к БМК. При ЭГПА часто обнаруживают повышение уровня IgE и катионного протеина эозинофилов, однако корреляция с активностью заболевания не установлена.

Гистологическое исследование желательно при обследовании пациентов с предполагаемым диагнозом АНЦА-ГН. При биопсии слизистой носа у больных ГПА обнаруживают деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулемы. Биопсия ткани орбиты в случае ГПА с псевдотумором орбиты необходима для дифференциальной диагностики с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в частности с IgG-ассоциированным заболеванием. Диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и придаточных пазух. При биопсии кожно-мышечного лоскута у больных с ЭГПА обнаруживают картину деструктивно-продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией.

Биопсия почки (с обязательным применением иммунолюминесцентной микроскопии) позволяет подтвердить диагноз АНЦА-ГН при наличии фибриноидного некроза капилляров клубочка и артериол, картины экстракапиллярного пролиферативного ГН с эпителиальными и/или фиброзно-эпителиальными полулуниями в клубочках в сочетании с отсутствием иммунных депозитов в ткани почки. При БПГН при биопсии обнаруживают полулуния более чем в 50% клубочков почки. Биопсия почки информативна и в отношении прогноза заболевания: образование полулуний более чем в 80% клубочков почки

и обнаружение фиброза интерстиция связаны с неблагоприятным почечным прогнозом.

Показаниями к диагностической биопсии почки являются:

- нефропатия неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией;
- острая или подострая почечная недостаточность с симптомами ГН или с системными проявлениями.

Дифференциальная диагностика

Отличительные особенности АНЦА-ГН:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстропрогрессирующему течению ГН с резким снижением СКФ в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г/сут.

Дифференциальная диагностика в первую очередь проводится с заболеваниями, объединенными в группу АНЦА-СВ (см. табл. 6-3), а также с заболеваниями, при которых наблюдается развитие легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ, стрептококковая пневмония с гломерулонефритом), БПГН (см. табл. 6-2).

Дифференциальные различия узелкового полиартериита (УП) и МПА согласованы в 1994 г. на конференции в Чапел-Хилле (США). Принято считать, что при УП преобладает сосудистый тип почечной патологии с поражением артерий среднего и мелкого калибра без вовлечения сосудов микроциркуляции, в то время как развитие ГН свойственно главным образом МПА.

Правильная оценка бронхиальной астмы занимает центральное место в дифференциальной диагностике ЭГПА, которую проводят с заболеваниями, сопровождаемыми эозинофилией (табл. 6-4).

Не менее сложны оценка активности АНЦА-СВ, дифференциальная диагностика инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ГН, длительное время получающих иммуносупрессивное лечение.

Лечение

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ (имеющие сходный патогенез, клиническое течение, прогноз, единые морфологические изменения в почках), целесообразно рассматривать как единое состояние, а лечение АНЦА-ГН дифференцировать прежде всего в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков

Таблица 6-4. Заболевания, сопровождаемые эозинофилией

	Эозинофилия		Заболевания
	Кровь	Ткани	
Инфекционные	+	±	Бронхолегочный аспергиллез. Глистная инвазия
Аллергические	±	+	Астма. Аллергический ринит. Эозинофильная пневмония. Эозинофильный гастроэнтерит. Аллергический колит. Конъюнктивит. Экзема
Ятрогенные	+	±	Лекарственная аллергия
Опухоли	±	±	Лимфома. Карцинома толстой кишки

прогрессирующей почечной недостаточности, других осложнений (развития легочного кровотечения, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС).

Основная цель фармакотерапии АНЦА-ГН направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания.

Медикаментозное лечение

Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии;
- поддержание ремиссии;
- лечение рецидивов.

Стандартная схема патогенетического лечения: назначается в дебюте АНЦА-ГН или при развитии рецидива на фоне снижения либо отмены поддерживающего лечения глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками. Запоздалое назначение циклофосфамида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания.

Циклофосфамид – внутривенные пульсовые введения по 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 нед № 1–3, затем каждые 3 нед. При повышении сывороточного креатинина или для пациента в пожилом возрасте используют редуцированные дозы циклофосфамида (табл. 6-5).

Таблица 6-5. Модификация дозы циклофосфамида (внутривенное пульсовое введение) в зависимости от возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови, мг/кг

Возраст	Креатинин <300 ммоль/л	Креатинин 300–500 ммоль/л
<60	15,0	12,5
60–70	12,5	10,0
>70	10,0	7,5

+

Метилпреднизолон внутривенно по 0,5–1,0 г/сут 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее 1 мес.

После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу преднизолона по 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут. В дальнейшем возможно снижение дозы преднизолона на 1,25 мг каждые 4 нед.

Или

Циклофосфамид внутрь по 2 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сут) со снижением дозы до 1,5 мг/кг в сутки при достижении ремиссии. При повышении сывороточного креатинина (более 300 ммоль/л) или для пациента в пожилом возрасте доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50%.

+

Преднизолон внутрь по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее 1 мес.

После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу преднизолона (по 1,25 мг) на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут, в дальнейшем возможно снижение дозы преднизолона на 1,25 мг каждые 4 нед.

Лечение циклофосфамидом продолжают в течение 3–12 мес. Более длительный прием ассоциируется с высокой частотой развития побочных реакций, в первую очередь инфекционных. Применение циклофосфамида в режиме пульс-терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций.

До начала и во время лечения циклофосфамидом (через 7–9 дней после каждого внутривенного введения, 1 раз в 7 дней в начале приема внутрь) мониторируют лабораторные показа-

тели безопасности и эффективности лечения: мочевой осадок, уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5\times10^9$/л, тромбоцитов менее 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов циклофосфамида. Появление признаков геморрагического цистита является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения. Кардиотоксическое действие циклофосфамида наиболее выражено в первые дни лечения.

Генно-инженерная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом при АНЦА-ГН сопоставима по эффективности с циклофосфамидом, что сочетается с отсутствием доказательств увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений. Показания к назначению ритуксимаба в первую очередь включают рефрактерное, или рецидивирующее, течение заболевания. Общая эффективность ритуксимаба при рефрактерном течении АНЦА-ГН, возможно, превышает другие альтернативные методы лечения. Ритуксимаб в качестве препарата первого ряда может быть предпочтителен в случаях, когда по различным причинам нежелательно назначение циклофосфамида (из-за потенциальной тератогенности, канцерогенности или при наличии сопутствующей инфекции). Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводились, могут быть рекомендованы оба часто используемых режима:

- внутривенно по 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 нед
- или внутривенно по 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед.

Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба осуществляют на фоне премедикации внутривенно метилпреднизолоном внутривенно по 250–500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид по 20 мг внутримышечно).

Лечение ритуксимабом сочетают с назначением ГК в стандартной дозе, поддерживающей терапией азатиоприном, микофенолата мофетилом. При тяжелом течении заболевания, в том числе при развитии БПГН, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание ритуксимаба и циклофосфамида в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев.

После лечения ритуксимабом возможно развитие рецидива АНЦА-ГН, в связи с чем пациенты должны находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 2–4 мес) определением содержания CD20 В-клеток в циркуляции. Надежные предикторы развития рецидива заболевания не установлены. При развитии рецидива после ремиссии, индуцированной ритуксимабом, рекомендован его повторный курс, при этом

могут быть эффективны более низкие дозы (500–1000 мг). Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса ритуксимаба.

Альтернативные препараты назначают больным с рефрактерным, или рецидивирующим, течением заболевания. Поскольку установлены ренопротективные свойства микофенолата мофетила, он может обладать определенными дополнительными преимуществами при лечении АНЦА-ГН.

Микофенолата мофетил по 1–2 г/сут в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 мес. Сочетают с назначением стандартной дозы преднизолона. В период лечения микофенолата мофетилом ежемесячно мониторируют число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5\times10^9$/л, тромбоцитов менее 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

Нормальный иммуноглобулин человека внутривенно по 0,4–2,0 г/кг 1 раз в сутки в течение 3–5 сут. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 мес. Является вспомогательным средством. Назначают при БПГН, развитии геморрагического альвеолита, в случаях присоединения серьезных инфекционных осложнений.

Плазмаферез — 7–10 процедур в течение 14 сут с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5–5,0% альбумина человека. Присоединяют при прогрессирующем снижении функции почек на фоне терапии иммунодепрессантами.

Поддерживающее лечение проводят после проведения индукционного курса:

преднизолон внутрь по 5–10 мг однократно утром (после еды)

+

азатиоприн по 2 мг/кг в сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг в сутки через год.

Длительность поддерживающей терапии азатиоприном в сочетании с преднизолоном должна составлять не менее 24 мес. В период лечения азатиоприном ежемесячно мониторируют лабораторные показатели: число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов ниже $2,5\times10^9$/л, тромбоцитов ниже 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

- *или микофенолата мофетил* по 1–2 г/сут в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 мес.

- *или лефлуномид* по 20–30 мг/сут под контролем лабораторных показателей безопасности лечения. Может быть рекомендован при наличии противопоказаний для назначения азатиоприна или его плохой переносимости.

Антимикробные средства (*триметоприм + сульфаметоксазол*) применяют для лечения больных ГПА в случаях с доказанным носительством *S. aureus*, для профилактики пневмоцистной инфекции у больных, длительное время получающих лечение циклофосфамидом.

Программный гемодиализ

Проведение программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Хирургическое лечение

Трансплантация почки больным АНЦА-ГН в стадии терминальной почечной недостаточности имеет ограничения в связи с повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и нередко сопутствующего тяжелого поражения дыхательных путей. Частота рецидивов болезни после трансплантации снижена до 17%, что может быть связано с проведением более активной иммунодепрессивной терапии. Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора-родственника. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Важнейшие осложнения терапии связаны с приемом цитостатических препаратов. Прежде всего это угнетение кроветворения, вплоть до развития агранулоцитоза и тромбоцитопенической пурпуры. Существенную опасность представляют инфекционные осложнения, особенно при длительном лечении.

Одним из побочных эффектов циклофосфамида является геморрагический цистит, что следует учитывать, поскольку гематурию можно ошибочно расценить как проявление активности АНЦА-ГН, требующей усиления терапии, в то время как геморрагический цистит является абсолютным противопоказанием для дальнейшего лечения циклофосфамидом. Для профилактики геморрагического цистита перед применением циклофосфамида превентивно внутривенно вводят 2-мернитоэтансульфонат натрия (месна*), и в течение 72 последующих часов увеличивают потребление жидкости, рекомендуют частое мочеиспускание.

Применение ГК также сопряжено с риском возникновения инфекционных осложнений, сопровождается развитием меди-

каментозного синдрома Иценко–Кушинга, остеопороза, язвы желудка.

Прогноз

При отсутствии лечения смертность в течение первого года АНЦА-ГН достигает 90%. Наиболее частыми причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, интеркуррентные инфекции. МПА с антителами к ПР-3 — наиболее тяжелый клинический вариант среди всех АНЦА-ГН, характеризуется выраженной склонностью к развитию БПГН (40–55%) и высоким риском легочного кровотечения (20%). Сердечно-сосудистые осложнения могут быть причиной смерти у половины больных с ЭГПА. При ГПА наблюдаются такие тяжелые осложнения, как потеря зрения вследствие ретроорбитальной гранулемы или неврита зрительного нерва (20%), глухота при поражении органа слуха (10%) или стеноз гортани при прогрессировании подскладочной гранулемы (50%).

Рано начатое лечение циклофосфамидом и ГК позволяет существенно улучшить прогноз. При назначении циклофосфамида смертность в течение первого года снижается до 15%, 5-летняя выживаемость больных ГПА составляет 76%, МПА — 45%.

Больные АНЦА-ГН, рефрактерные к стандартной терапии циклофосфамидом и ГК, составляют 10%; наблюдается высокая частота побочных эффектов лечения, что требует назначения альтернативной терапии.

В течение первых 5 лет болезни признаки нарушения функции почек обнаруживают у 75% пациентов. Почечная недостаточность достигает терминальной стадии, требующей программного гемодиализа у 20–25% больных, однако в ходе рано начатой активной патогенетической терапии сеансы гемодиализа могут быть отменены. Факторами неблагоприятного исхода поражения почек являются пожилой возраст, олигурия, наличие по данным биопсии почки полулуний в подавляющем большинстве клубочков почки и фиброза интерстиция.

6.3. Пурпура Шенлейна-Геноха

С.В. Гуляев

Синонимы

Геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна–Геноха, анафилактоидная пурпура, геморрагический капилляротоксикоз.

Определение

Пурпура Шенлейна–Геноха — системный васкулит, поражающий артериолы, капилляры и посткапиллярные венулы

с характерным отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов А (IgA), клинически проявляющийся кожной геморрагической сыпью в сочетании с поражением суставов, желудочно-кишечного тракта и почек.

Эпидемиология

Пурпура Шенлейна–Геноха может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто встречается у детей в возрасте 4–6 лет, когда заболеваемость может достичь 70 случаев на 100 тыс. детей. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. С возрастом частота развития пурпуры Шенлейна–Геноха значительно снижается. Среди взрослых преобладают больные до 30 лет. Развитие болезни после 60 лет — большая редкость. В среднем заболеваемость пурпурой Шенлейна–Геноха составляет 13–20 случаев на 100 тыс. населения.

Этиология

Этиология заболевания не установлена. К частым провоцирующим факторам относятся бактериальные и вирусные инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, которые предшествуют развитию болезни у 40–80% больных. В список возбудителей, ассоциирующихся с развитием пурпуры Шенлейна–Геноха, входят β-гемолитический стрептококк группы А, гемофильная палочка, хламидии, микоплазмы, легионеллы, иерсинии, вирусы Эпштейна–Барр, Коксаки, гепатита В и С, аденовирус, цитомегаловирус, парвовирус В19, сальмонеллы, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*. Отмечены единичные наблюдения пурпуры Шенлейна–Геноха, развившейся после проведения вакцинации против кори и гриппа. Кроме инфекционных факторов в качестве триггера могут выступать алкоголь, лекарства, пищевые продукты, переохлаждение, укусы насекомых.

Патогенез

Пурпура Шенлейна–Геноха (ПШГ) рассматривается как воспалительное иммунокомплексное заболевание, связанное с повышенным образованием IgA, IgA-содержащих иммунных комплексов, а также отложением IgA-депозитов в пораженных тканях и органах. Отличительный морфологический признак гломерулонефрита при ПШГ — депозиты IgA1 полимерного типа в почечном мезангии, что сближает этот вариант системного васкулита с первичной IgA-нефропатией — заболеванием, патогенез которого, по-видимому, имеет общие звенья с ПШГ. В последние годы показано, что ключевую роль в патогене-

зе почечного поражения играют не столько количественные, сколько качественные нарушения IgA-иммунитета, а именно аберрантное (неполное) гликозилирование IgA1. Указанный тип нарушения метаболизма IgA в настоящее время описан только при поражении почек в рамках ПШГ и при IgA-нефропатии. В норме в шарнирной области тяжелых цепей IgA1 полипептидная цепочка ковалентно связана с 5–6 углеводными молекулами, состоящими из N-ацетилгалактозамина и галактозы. С помощью иммуноферментного анализа с использованием лектина было показано, что у больных ПШГ с поражением почек отмечается достоверно более высокое связывание лектина с IgA1, чем у больных без поражения почек и у здоровых добровольцев. Известно, что лектин обладает высокой тропностью к N-ацетилгалактозамину, в связи с чем повышенная фиксация лектина к IgA1 свидетельствует об отсутствии в углеводных остатках IgA1 галактозы, т.е. о неполном гликозилировании. Отсутствие галактозы ведет к появлению в шарнирной области IgA1 укороченных О-гликанов, которые проявляют антигенные свойства и становятся мишенью для антигликановых антител класса G, приводя к образованию нефритогенных иммунных комплексов. Формированию IgA1–IgG иммунных комплексов способствует удлинение периода циркуляции IgA1-полимеров в системном кровотоке вследствие снижения их клиренса в печени, поскольку отсутствие галактозы в составе О-гликанов нарушает связывание IgA1 с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов. К настоящему времени важная патофизиологическая роль указанных нарушений в механизме почечного повреждения при ПШГ получила значительное фактологическое подтверждение. В частности, показано, что у больных ПШГ с поражением почек молекулы IgA1 с дефектным гликозилированием обладают склонностью к самоагрегации, образованию крупных макромолекул и их комплексов с IgG. Сформированные крупномолекулярные комплексы (IgA1–IgG) имеют повышенное сродство к мезангиальным клеткам, при этом степень нарушения гликозилирования IgA1, по данным некоторых авторов, прямо коррелирует с тяжестью гломерулярного повреждения. Предполагается, что отложение IgA1-депозитов в почечном мезангии опосредуется рецептором трансферрина (CD71), который, так же как и лектин, распознает низкогликозилированный IgA1 в составе иммунных комплексов. Установлено, что экспрессия CD71 на поверхности мезангиальных клеток достоверно выше у больных ПШГ с поражением почек и IgA-нефропатией, чем у больных с другими формами нефропатий. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что фиксация IgA1 к мезангиальным клеткам приводит к пролиферации послед-

них с последующей продукцией провоспали
и компонентов экстрацеллюлярного матрик

Другим важным аспектом патогенеза
является активация системы комплемента
му пути, о чем свидетельствует выявлени
депозитов С3-фракции комплемента у бол
ПШГ. Наряду с этим в последние годы
на важную роль лектинового (третьего) пу
племента в патогенезе почечного повреждени
некоторых авторов, выявление в ткани п
зывающего маннозу [mannose-binding lecti
MBL-ассоциированных сериновых проте
serine protease (MASP)], прямо коррелируе
мочевого синдрома и тяжестью морфолог
в почках.

Клиническая картина

Клиническая картина пурпуры Шенлейн
лена четырьмя кардинальными признака
рагической сыпью, артралгиями/артритам
синдромом и поражением почек. Поражени
у всех больных и является обязательным (si
стическим критерием. Кожный васкулит мо
лен различными вариантами геморрагий: пе
реже экхимозами, основным отличием котор
элемента кожной сыпи. В большинстве сл
служит первым клиническими проявлени
рому в дальнейшем присоединяется пораже
и систем. Высыпания провоцируются длит
ческим положением тела, интенсивной физ
приемом алкогольных напитков, в том числ
шампанское).

Частота вовлечения почек варьирует от
симости от возраста больных, в средне
У взрослых поражение почек выявляется
чем у детей. Поражение почек при пурпуре
представлено гломерулонефритом, и у поло
является микрогематурией, которая, как
с протеинурией различной степени выра
больных наблюдается макрогематурия, кото
вивается в дебюте нефрита, но может возни
них этапах почечного поражения во время
васкулита или респираторных инфекций.
почечного поражения представлены нефр
мом, быстропрогрессирующим нефритом

недостаточностью. У 14–20% больных обнаруживается синдром артериальной гипертензии. В целом у детей поражение почек имеет более благоприятное течение с полным клинико-лабораторным выздоровлением в половине случаев, в то время как у большинства взрослых больных наблюдается тенденция к хроническому персистирующему течению нефрита, развитию артериальной гипертензии и ХПН. Развитие ХПН в исходе гломерулонефрита отмечается у 5–20% больных детского возраста и у 35–69% взрослых пациентов, при этом 11–13% взрослых больных в течение 5–15 лет достигают диализной стадии ХПН. Возможными факторами вовлечения в процесс почек у детей являются мужской пол, возраст старше 5 лет, абдоминальный синдром, персистирующая кожная пурпура и снижение уровня фактора XIII в плазме крови. У взрослых больных к факторам почечного поражения относят эпизоды лихорадки и инфекции в дебюте болезни, распространение кожной сыпи на туловище, тяжелый абдоминальный синдром и наличие лабораторных признаков воспалительной активности болезни. Тяжесть почечной патологии, как правило, не коррелирует с выраженностью внепочечных проявлений болезни: тяжелое поражение почек может развиться у больных с единичным эпизодом кожных геморрагических высыпаний и в то же время отсутствовать при непрерывно рецидивирующем эрозивно-язвенном поражении кожи. Как у детей, так и у взрослых отмечена достоверная положительная корреляция между частотой поражения почек и развитием абдоминального синдрома, что требует более тщательного динамического наблюдения за соответствующим контингентом больных.

Отмечается отчетливая связь между тяжестью клинических проявлений гломерулонефрита и характером гистологических изменений в клубочках, выявляемых при биопсии почки. Так, у больных с бессимптомной гематурией обычно определяется незначительная локальная мезангиальная пролиферация. Появление протеинурии сопровождается усилением клеточной пролиферации и, если протеинурия достигает нефротического уровня, формированием эпителиальных полулуний. В последние годы выявлена связь между выраженностью интерстициального фиброза, количеством склерозированных клубочков и скоростью прогрессирования ХПН.

Наиболее частый морфологический вариант поражения почек – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся фокальной или диффузной пролиферацией мезангиоцитов. Иммуногистохимическое исследование выявляет гранулярные субэндотелиальные и мезангиальные депозиты IgA, реже IgG, а также С3-компонента комплемента, фибрина.

В более тяжелых случаях отмечается формирование эпителиальных полулуний.

Диагностика

Диагностика пурпуры Шенлейна–Геноха основывается на выявлении типичных клинических признаков заболевания, в первую очередь двусторонних кожных геморрагических высыпаний в момент осмотра или в анамнезе. В 2005 г. Европейская антиревматическая лига предложила модифицированный набор классификационных критериев, предусматривающих в качестве обязательного признака наличие кожной геморрагической сыпи в сочетании с любым из четырех дополнительных критериев: (1) абдоминалгии; (2) IgA-депозиты в пораженных тканях и органах; (3) суставной синдром и (4) протеинурия >0,3 г/сут и/или гематурия >5 в поле зрения (чувствительность 100%, специфичность 87%).

В настоящее время существуют две морфологические классификации гломерулонефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха. В классификации Международного комитета по изучению заболеваний почек у детей в качестве основного морфологического критерия тяжести гломерулонефрита используется доля почечных клубочков с полулуниями от общего числа исследованных клубочков. Она включает шесть стадий:

- I стадия – минимальные изменения в клубочках;
- II стадия – изолированная фокальная или диффузная мезангиальная пролиферация;
- III стадия – фокальная или диффузная мезангиальная пролиферация в сочетании с полулуниями и/или сегментарным некрозом либо склерозом менее 50% клубочков;
- IV стадия – фокальная или диффузная мезангиальная пролиферация в сочетании с полулуниями и/или сегментарным некрозом либо склерозом в 50–75% клубочков;
- V стадия – фокальная или диффузная мезангиальная пролиферация в сочетании с полулуниями и/или сегментарным некрозом либо склерозом в более 75% клубочков;
- VI стадия – псевдомембранопролиферативный гломерулонефрит.

Классификация S.R. Meadow в большей степени учитывает выраженность мезангиальной пролиферации и включает пять стадий:

- I стадия – отсутствие изменений или редкие очаги мезангиальной пролиферации;
- II стадия – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, сегментарная мезангиальная пролиферация или склероз менее чем в 50% клубочков, редкие синехии между капиллярами и капсулой либо сегментарные полулуния;

- III стадия — фокально-сегментарный гломерулонефрит, умеренная, но диффузная мезангиальная пролиферация с фокальными и сегментарными вариациями, могут быть единичные синехии и полулуния, умеренные тубулоинтерстициальные изменения;
- IV стадия — диффузный пролиферативный гломерулонефрит, выраженная диффузная мезангиальная пролиферация, синехии и полулуния менее чем в 50% клубочков, канальцевая атрофия и интерстициальная инфильтрация;
- V стадия — признаки IV стадии в сочетании с полулуниями более чем в 50% клубочков.

Лабораторные исследования

Специфических лабораторных тестов при пурпуре Шенлейна–Геноха не существует.

- Стандартное обследование включает: клинический анализ крови с обязательной оценкой количества тромбоцитов; общий анализ мочи (при наличии изменений — анализ на суточную протеинурию, проба Реберга); биохимический анализ крови; электрофорез белков сыворотки крови; коагулограмму с оценкой функции тромбоцитов.
  - ✧ Изменения в клиническом анализе крови могут отражать воспалительную активность болезни (СОЭ), а также выраженность осложнений (анемия при кишечном кровотечении). Наличие тромбоцитопении — критерий исключения пурпуры Шенлейна–Геноха.
  - ✧ При неосложненных формах пурпуры Шенлейна–Геноха биохимические тесты малоинформативны, однако способны помочь в дифференциальной диагностике (синдром цитолиза при васкулите, ассоциированном с вирусами гепатита; гиперпротеинемия при миеломной болезни и болезни Сьегрена). Выраженное повышение СОЭ и значительная диспротеинемия нехарактерны для пурпуры Шенлейна–Геноха.
  - ✧ Активность болезни отражает уровень фактора Виллебранда и тромбомодулина в плазме крови.
- Иммунологическое исследование должно включать исследование иммуноглобулинов A, M, G, антистрептолизина О (АСЛ-О), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ), антител к нативной (двуспиральной) ДНК, комплемента, криоглобулинов, криофибриногена, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), анти-Ro (SS-A), антител к кардиолипину. Большая часть указанных показателей необходима для исключения других заболеваний, протекающих с кожной пурпурой.

- Вирусологическое исследование (напра
ружение вирусов гепатита В и С) показа
с кожными геморрагическими высыпани
ния кожного васкулита, ассоциированно
вирусными заболеваниями печени.

Лечение

Медикаментозное лечение

В настоящее время в нескольких рандом
цебоконтролируемых исследованиях пока
назначение стероидной терапии с профила
не снижает риск почечного поражения при пу
Геноха, однако способно уменьшать выраж
и внепочечных проявлений болезни при их
развития тяжелого гломерулонефрита (не
дром с нормальной или нарушенной функ
50% клубочков с эпителиальными полулуни
авторов считают оправданным применение
метилпреднизолона — 250–1000 мг/сут вну
в течение 3 дней подряд с последующим при
коидов внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки в тече
чего проводится постепенная отмена гормон
Монотерапия циклофосфамидом или его с
кортикоидами, по мнению ряда авторов, н
преимуществ перед изолированной горм
ей. В единичных неконтролируемых иссле
эффективность комбинации глюкокортико
на, а также сочетания иммуносупрессивно
грегантами (дипиридамол) и/или антикоагу
или варфарин*). Заслуживают внимания
тролируемые исследования, свидетельств
терапевтическом потенциале микофенолата
с протеинурией нефротического уровня.
ния об эффективности плазмафереза при
поражения почек как в виде монотерапии
со стандартной иммуносупрессивной тера
для лечения больных с нефротическим и
ющим гломерулонефритом предлагается и
ноглобулин человеческий нормальный вну
в суммарной дозе 400–1000 мг/кг.

Коррекция нарушений гемостаза. ран
воочередной задачей в лечении пурпуры
в настоящее время рассматривается лишь в
тельного метода в составе комплексной и
терапии в случае тяжелых форм гломеру

тическом плане представляют интерес сообщения японских авторов о благоприятном клиническом и патоморфологическом эффекте на течение гломерулонефрита у детей фибринолитической терапии урокиназой, вводимой внутривенно капельно в дозе 5000 МЕ/кг в сутки (максимально 180 тыс. МЕ) ежедневно в течение недели. По мнению авторов, действие урокиназы может быть основано на уменьшении выраженности внутриклубочковой гиперкоагуляции и растворении депозитов фибриногена/фибрина.

В отношении менее тяжелых форм гломерулонефрита единства мнений нет. При изолированной умеренной микрогематурии, минимальной протеинурии (до 1 г/сут) и сохранной функции почек, как правило, активного иммуносупрессивного лечения не требуется. Показано назначение лекарственных средств, влияющих на неиммунные механизмы прогрессирования поражения почек: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II (в связи с их способностью уменьшать внутриклубочковую гипертензию и компенсаторную гиперфильтрацию), статины (при нарушении липидного обмена), аллопуринол (при нарушении пуринового обмена).

Учитывая предполагаемую связь гиперпродукции IgA1 с инфекцией слизистых оболочек, целесообразна активная элиминация явных очагов хронической инфекции. Так, в целом ряде работ показан благоприятный эффект тонзиллэктомии на течение гломерулонефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха, в том числе его тяжелых форм. Наряду с этим еще одним перспективным методом снижения продукции нефритогенных IgA-содержащих комплексов может быть использование ритуксимаба — моноклональных антител к В-лимфоцитам, экспрессирующим CD20. В единичных наблюдениях была продемонстрирована высокая эффективность монотерапии ритуксимабом при различных вариантах пурпуры Шенлейна–Геноха, в том числе в случае резистентности к стандартной иммуносупрессивной терапии.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводится больным с тяжелым поражением желудочно-кишечного тракта и развитием хирургических осложнений (инвагинация или перфорация кишки).

В случае развития терминальной почечной недостаточности может быть проведена трансплантация почки. В то же время необходимо учитывать возможность рецидива болезни в пересаженном органе. Пролиферация мезангиальных клеток и отложение IgA в трансплантате возникают нередко, однако

в большинстве случаев протекают субклинически. Полагают, что клинически значимые рецидивы гломерулонефрита в трансплантате возникают приблизительно у 35% больных и приводят к полной утрате функции пересаженной почки в 10% случаев. Диагностика рецидива гломерулонефрита основывается на демонстрации персистирующих депозитов IgA в мезангии. По-видимому, рецидивы особенно часто развиваются у больных с исходно тяжелым течением гломерулонефрита, когда терминальная почечная недостаточность развивается в течение менее 3 лет с начала болезни. По этой причине рекомендуется проводить трансплантацию не ранее чем через 1–2 года после исчезновения кожной пурпуры, однако и такой подход не способен гарантированно предотвратить рецидив. Отдельные наблюдения свидетельствуют о том, что риск рецидива гломерулонефрита в трансплантате может быть более высоким в случае родственной трансплантации. В одном исследовании, включавшем двенадцать трансплантаций почки от живых доноров — родственников пациентов, у пяти реципиентов развился клинически манифестный рецидив гломерулонефрита, а еще у четверых — гистологические признаки рецидива. У двух больных при последующей повторной пересадке трупной почки рецидива гломерулонефрита не возникло.

Прогноз

Несмотря на то что течение почечного поражения у большинства больных пурпурой Шенлейна–Геноха в течение первого года болезни представляется доброкачественным, отдаленный прогноз нередко оказывается менее благоприятным. Важным клиническим прогностическим фактором, определяющим частоту развития ХПН, считается выраженность протеинурии в дебюте поражения почек. Так, если при минимальной протеинурии ХПН развивается у 5% больных, то при нефротическом синдроме этот показатель повышается до 40%. Наиболее неблагоприятным в отношении развития ХПН является сочетание нефротического синдрома с артериальной гипертензией и нарушением функции почек в дебюте гломерулонефрита, когда риск развития ХПН в течение ближайших 20 лет превышает 50%. По мнению некоторых авторов, более адекватными факторами неблагоприятного прогноза являются отсутствие роста фильтрационной функции почек выше 70 мл/мин на протяжении 3 лет наблюдения и тенденция к росту протеинурии в динамике.

Наиболее важным морфологическим критерием для определения прогноза поражения почек считают долю почечных клубочков с полулуниями от общего числа клубочков. Так,

по данным французских авторов, наблюдавших 151 больного на протяжении от 1 года до 10 лет, у 85% пациентов, достигших терминальной почечной недостаточности, полулуния отмечались более чем в половине почечных клубочков. У 70% больных с полным выздоровлением или минимальными изменениями в анализах мочи полулуний в клубочках не было найдено.

В целом описанные закономерности прогрессирования нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха, по-видимому, не являются строгим правилом. Описаны случаи развития ХПН у больных спустя несколько лет после полного клинического разрешения почечных проявлений болезни и в то же время — почти полный регресс мочевого синдрома и восстановление функции почек у пациентов с тяжелой морфологической формой гломерулонефрита. Среди причин подобных противоречий может обсуждаться низкая репрезентативность биопсии почки, отражающей лишь небольшую часть общей картины воспалительного процесса, что может приводить как к переоценке, так и недооценке истинной тяжести гломерулонефрита. Кроме того, общепринятая классификация, принятая Международным комитетом по изучению заболеваний почек у детей, в качестве основного морфологического критерия тяжести гломерулонефрита использует лишь количество почечных клубочков с полулуниями и не учитывает важность таких факторов, как выраженность тубулоинтерстициальных изменений, артериолосклероза, состав полулуний (клеточный или фиброзный), степень склерозирования клубочков, что, по мнению ряда авторов, имеет не менее важное прогностическое значение. Помимо этого существенное влияние на отдаленный почечный прогноз оказывает характер проводимого лечения, агрессивность которого, как правило, коррелирует с клинико-морфологической тяжестью гломерулонефрита. Последнее обстоятельство может объяснять парадокс более благоприятного исхода у больных с более тяжелой морфологической формой поражения почек, что связано с проведением более интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Важным представляется тот факт, что у многих больных с поздним прогрессированием гломерулонефрита могут отсутствовать клинические признаки активности почечных и внепочечных поражений, и это может указывать на важность неиммунных механизмов прогрессирования. В связи с этим у всех больных пурпурой Шенлейна–Геноха с поражением почек крайне важным является тщательный контроль АД и коррекция метаболических нарушений, в частности гиперурикемии и дислипидемии.

6.4. Узелковый полиартериит

Т.В. Бекетова, Е.Н. Семенкова

Определение

Узелковый полиартериит (УП) — очаговое некротизирующее воспаление артерий преимущественно среднего калибра любой локализации с образованием аневризм, тромбозом, разрывом аневризм с кровотечением, инфарктом пораженных органов и тканей.

Поражение почек при УП встречается с частотой 60–80% и является следствием вовлечения почечных артерий. Не сопровождается гломерулонефритом или поражением артериол, капилляров и венул.

Эпидемиология

Частота УП в РФ не установлена, в США ежегодная заболеваемость варьирует от 4,6 случая на 1 млн в общей популяции до 77 случаев на 1 млн у эскимосов Аляски (гиперэндемичных по HBV). Среди хронических носителей HBV заболевают УП 3%. За последние годы в развитых странах наблюдается снижение частоты УП, ассоциированного с HBV-инфекцией, что связано с внедрением национальных программ вакцинации.

Пик заболеваемости приходится на возраст 46–50 лет, мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез

Иммуногенетические маркёры для УП не установлены. Описано возникновение УП у членов одной семьи, в том числе у однояйцевых близнецов.

Началу болезни нередко предшествуют инсоляция, вакцинация, роды, прием лекарственных препаратов (сульфаниламидов, препаратов йода, витаминов группы В). Большое значение в возникновении УП придают HBV-инфекции: 30–70% больных УП инфицированы HBV с наличием в сыворотке крови маркёров репликации вируса. УП также может быть ассоциирован с другими вирусами – ВИЧ, цитомегаловирусом, парвовирусом В-19, HTLV-1, HCV.

Основным патогенетическим механизмом считается отложение в сосудистой стенке иммунных комплексов (ИК), ведущее к активации системы комплемента и хемотаксису нейтрофилов, развитию фибриноидного некроза. Максимальным повреждающим действием обладают ИК, содержащие HB_sAg и антитела к нему. Показано значение клеточных иммунных реакций с участием макрофагов и активированных $CD4^+$ Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR, ИЛ-2Р и рецепторы к трансферрину. Обсуждается роль антител к фосфолипидам, которые могут быть как маркее-

рами эндотелиального повреждения, так и факторами, принимающими участие в развитии тромботических осложнений.

Для УП характерно развитие сегментарного некротизирующего васкулита артерий среднего и мелкого калибра с вовлечением всех трех слоев стенки сосуда (панваскулит). Чаще всего вовлекаются сосуды почек (преимущественно междолевые артерии, редко артериолы), брыжейки, печени, кожи и периферических нервов.

Сегментарный некротизирующий панваскулит артерий мышечного типа (чаще в области бифуркации) приводит к образованию множественных аневризм, сосудистому тромбозу (с развитием инфаркта почки), окклюзии пораженных сосудов. Разрыв аневризмы сопровождается массивным ретроперитонеальным или интраперитонеальным кровотечением. Активация РААС вследствие ишемии почек приводит к артериальной гипертензии. Повреждение сосудов способствует гиперкоагуляции с образованием тромбов и развитию ДВС-синдрома.

Клиническая картина

Клиническая картина УП отличается значительным полиморфизмом: широко варьирует от вовлечения одного органа (например, кожи) до фульминантно протекающего полисиндромного заболевания. Клинические проявления УП без HBV и ассоциированного с HBV сходны.

Заболевание, как правило, начинается постепенно. Острое начало характерно для УП лекарственного генеза. Для ранней стадии типичны *лихорадка* с проливными потами, *снижение массы тела*, вплоть до прогрессирующей кахексии, *миалгии* (прежде всего в икроножных мышцах).

Поражение почек (80%) относится к прогностически неблагоприятным признакам, развивается вследствие вовлечения почечных артерий, редко клубочков почки. Характерно развитие злокачественной АГ (с диастолическим давлением более 90 мм рт.ст.), обусловленной васкулитом или инфарктом почки. АГ сопровождается типичными изменениями сердца (левожелудочковая недостаточность), глазного дна (ретинопатия, отек дисков зрительных нервов), развитием гипертонической энцефалопатии.

Наиболее частыми признаками поражения почек являются умеренная протеинурия (<1 г/сут), повышение уровня креатинина, микрогематурия. Макрогематурия наблюдается редко и позволяет предполагать развитие инфаркта почки (часто безболевого). Быстрое нарастание почечной недостаточности также может быть связано с множественными инфарктами почек.

Редко наблюдается олигурическая ОПН вследствие сосудистых катастроф, сопровождающих тяжелое течение заболевания (разрыв аневризмы почечной артерии с образованием

паранефральной гематомы, острый тромбоз внутрипочечных сосудов с некрозом коркового вещества почек). Возможны канальцевые нарушения. Описано развитие периуретрального васкулита со стенозом мочеточников и развитием анурии и почечной недостаточности.

У инфицированных HBV могут наблюдаться и другие варианты поражения почек: мембранозная нефропатия (особенно часто у детей), мезангиокапиллярный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, ГН вследствие смешанной криоглобулинемии.

Поражение суставов (50%) встречается преимущественно в начале болезни. У 25% пациентов развивается артрит, как правило, недеформирующий, асимметричный, транзиторный, мигрирующий.

Поражение кожи (25–60%) наиболее часто характеризуется пурпурой, пятнисто-папулезными высыпаниями, сетчатым ливедо, реже язвенно-некротическими изменениями кожи, синдромом Рейно. Возможно поражение инфарктов кожи и поражение периферических артерий конечностей, приводящее к ишемии дистальных фаланг пальцев, вплоть до гангрены. Образование подкожных узелков диаметром 0,5–2,0 см, расположенных по ходу сосудов (аневризматически измененные артерии), в настоящее время наблюдается редко.

Периферическая нейропатия (50–70%), как правило, связана с поражением ветвей берцовых нервов, реже — других нервных окончаний. Характерны асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях (множественный мононеврит или мононейропатия) с сильными болями и парестезиями.

Поражение ЦНС развивается редко, могут наблюдаться гиперкинетический синдром, инфаркт головного мозга или инсульт (в том числе геморрагический), психозы, головные боли.

Поражение сердца (40%) может проявляться кардиомегалией, нарушениями ритма, развитием стенокардии или острым инфарктом миокарда (чаще безболевым) вследствие васкулита коронарных сосудов.

Поражение желудочно-кишечного тракта (30%) проявляется болями в животе, обычно обусловленными ишемией тонкого кишечника (иногда с клинической картиной острого живота, вплоть до развития перитонеальных явлений вследствие перфорации язв кишечника), тошнотой, рвотой. Возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений, некротизирующего панкреатита или холецистита.

Поражение печени проявляется ее увеличением и изменением печеночных функциональных тестов, что может быть связано не с HBV-инфекцией, а с инфарктом печени или вну-

трипеченочной гематомой в результате разрыва внутрипеченочных сосудов.

Поражение яичек (орхит, эпидидимит) обнаруживается при биопсии у 80% больных, в то же время клинически диагностируется редко.

Диагностика

Решающее значение в диагностике УП принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов (табл. 6-6). Необходимость ранней диагностики продиктована потребностью в агрессивной терапии до развития поражения жизненно важных органов.

Таблица 6-6. Классификационные критерии узелкового полиартериита (Lightfoot R.W. et al., 1990)

Критерий	Характеристика
Снижение массы тела	Потеря массы тела с начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания
Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
Боль в яичках	Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой и т.д.
Слабость или боли в голенях	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), мышечная слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей
Мононейропатия или полинейропатия	Мононейропатия, множественный мононеврит или полинейропатия
Диастолическое АД >90 мм рт.ст.	Артериальная гипертензия с уровнем диастолического АД более 90 мм рт.ст.
Повышение уровня мочевины или креатинина в крови	Мочевина более 40 мг/дл или креатинин более 15 мг/дл, не связано с дегидратацией или нарушением выделения мочи
Инфицирование вирусом гепатита В	Наличие HB_sAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови
Изменения при артериографии	Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
Данные биопсии	Инфильтрация нейтрофилами артерий мелкого или среднего калибра при биопсии
Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%	

В общем анализе крови выявляют увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, умеренную нормохромную анемию, присущую воспалительным заболеваниям, анемию при уремии или кровотечении.

В общем анализе мочи определяют микрогематурию (редко макрогематурию, что позволяет предполагать развитие инфаркта почки), умеренную лейкоцитурию. Суточная протеинурия редко превышает 2–3 г. В пробе Реберга обнаруживают снижение СКФ, быстрое нарастание почечной недостаточности может быть обусловлено множественными инфарктами почек.

При УП, ассоциированном с HBV, наблюдается повышение активности ЩФ, АСТ, АЛТ, определяется HB_sAg. При активной репликации вируса обнаруживают HBV-ДНК.

При иммунологическом исследовании сыворотки крови выявляют повышение СРБ, снижение С3- и С5-компонентов комплемента. Как правило, увеличен уровень ЦИК, иногда выявляют криоглобулинемию, ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ), у 50% больных присутствует гиперпродукция антител к кардиолипину. АНЦА определяются крайне редко.

У пациентов с предполагаемым диагнозом УП желательно проведение гистологического исследования, выявляющего характерную картину фокального некротизирующего артериита с клеточным инфильтратом смешанного характера в сосудистой стенке. Информативность биопсии достигает 30–50%, существенно увеличиваясь при исследовании пораженного органа (болезненной мышцы, пораженных участков кожи). Наиболее информативна биопсия скелетной мышцы. При проведении биопсии внутренних органов у больных УП высок риск развития внутреннего кровотечения. Биопсия почки имеет важное значение для дифференциальной диагностики классического УП и МПА.

При ультразвуковой допплерографии у 60% больных выявляют изменения в артериях почек (прежде всего стеноз).

Ангиография позволяет обнаружить множественные микроаневризмы и стенозы отдельных участков артерий среднего калибра преимущественно в артериях почек, брыжейки, печени. Эти изменения могут исчезать на фоне эффективного лечения.

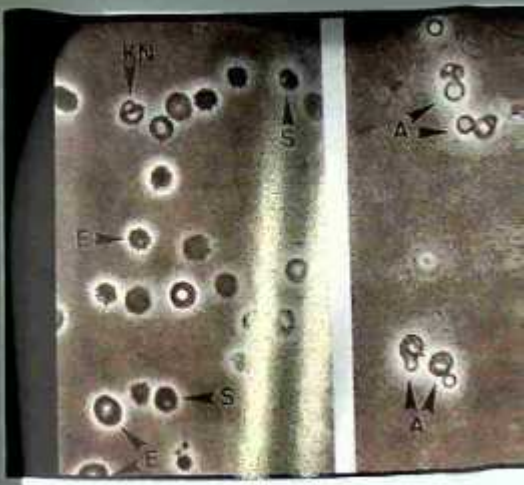
Дифференциальная диагностика

Разнообразие клинических симптомов у больных УП часто приводит к значительным диагностическим затруднениям. Клинические признаки, напоминающие УП, могут наблюдаться при широком спектре заболеваний (табл. 6-7).

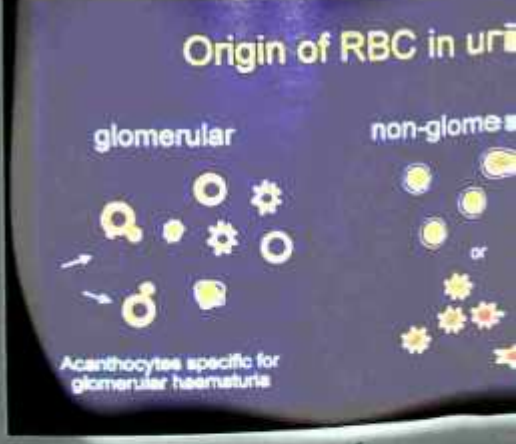
Таблица 6-7. Заболевания, при которых могут наблюдаться симптомы, напоминающие узелковый полиартериит

Инфекции	Гепатиты В и С. ВИЧ. Стрептококковая инфекция. Инфекционный эндокардит
Системные васкулиты	Микроскопический полиангиит. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера). Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросса (ЭГПА). Гигантоклеточный артериит. Эссенциальная криоглобулинемия. Болезнь Кавасаки
Ревматические заболевания	Системная красная волчанка. Ревматоидный артрит. Синдром Сьегрена. Дерматомиозит. Системная склеродермия. Рецидивирующий полихондрит
Неревматические болезни	Волосатоклеточный лейкоз. Васкулопатии при других опухолях (особенно миелопролиферативных). Воспалительные заболевания кишечника. Болезнь Уиппла. Амфетаминная наркомания. Алкогольная болезнь. Мезентериальный артериит после операций на сосудах. Эмболизация кристаллами холестерина. Предсердная миксома. Фибромаскулярная дисплазия

Дифференциальные признаки УП и микроскопического полиангиита согласованы в 1994 г. на конференции в Чапел-Хилле (США). Принято считать, что для УП характерно поражение артерий среднего и мелкого калибра без вовлечения сосудов микроциркуляции, а при микроскопическом полиангиите преимущественно поражается микроциркуляторное русло, могут быть вовлечены артерии среднего калибра и отмечают гиперпродукцию АНЦА. По современным представлениям при УП преобладает сосудистый тип почечной патологии, в то время как развитие ГН свойственно главным образом микроскопическому полиангииту.



а



б

Рис. 4-1. Морфология эритроцитов мочи при постренал
гематурии (ФКМ). Схематическое изображение (б)

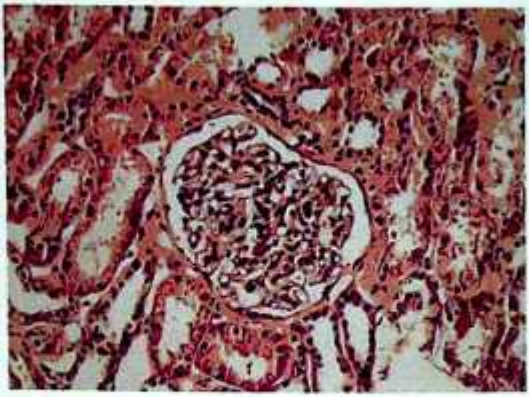


Рис. 5-2. Болезни минимальных изменений. Гематоксилин-эозин, ×400

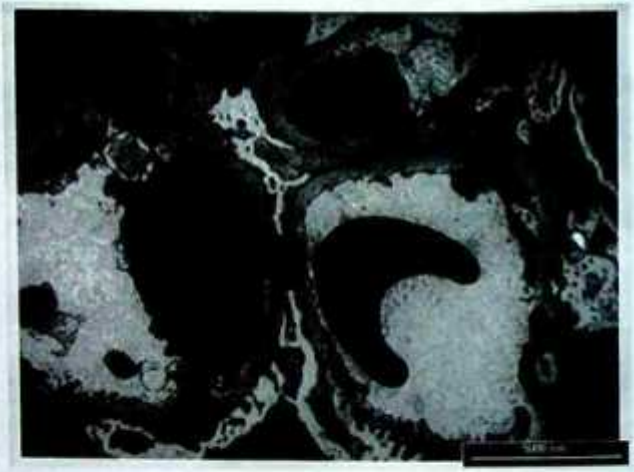
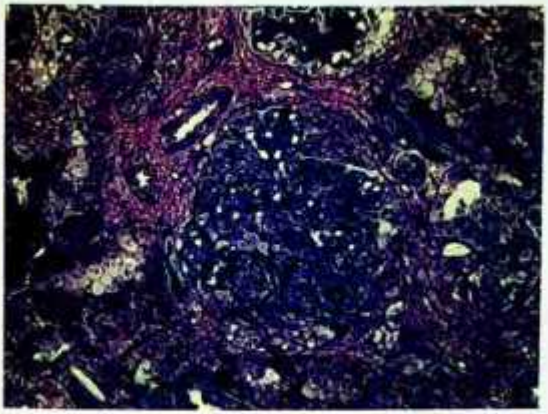
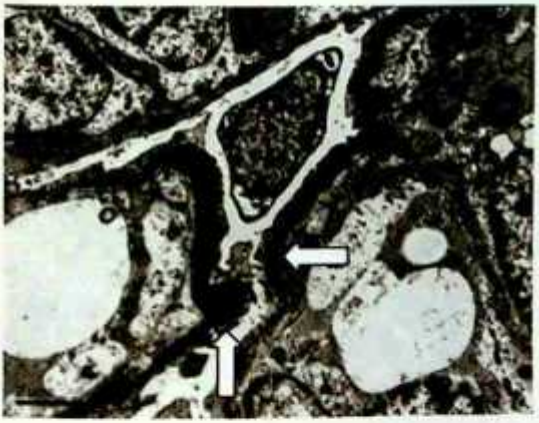


Рис. 5-3. Расплавление малых отростков подоцитов (стрелки) (электронная микроскопия)



а

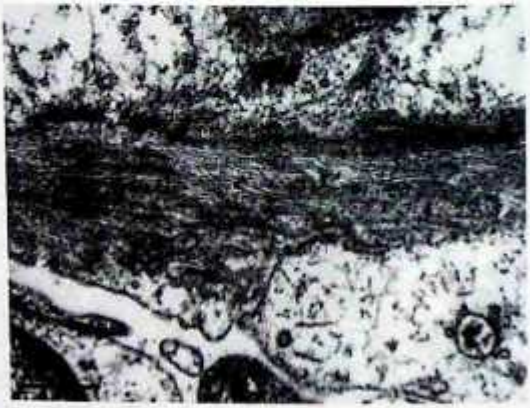


б

Рис. 12-1. Биопсия почки мальчика Ш., 9 лет: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (болезнь плотных депозитов) на фоне болезни тонких базальных мембран; электронно-микроскопически фибриллярный гломерулонефрит: а — клубочек с мезангиокапиллярными изменениями. Полутонкий срез, окраска метиленовым синим и фуксином, ×200; б — лентовидные плотные иммунные комплексы вдоль тонких БМК. Ультратонкий срез, ×20 500



в



г

Рис. 12-1 (окончание). Биопсия почки мальчика Ш., 9 лет: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (болезнь плотных депозитов) на фоне болезни тонких базальных мембран; электронно-микроскопически фибриллярный гломерулонефрит: в — депозит из хаотически расположенных тубулярных структур диаметром 12,5 нм в мезангии. Ультратонкий срез, ×43 000; г — интрамембранозный депозит из тубулярных структур диаметром 12,5 нм. Ультратонкий срез, ×26 500

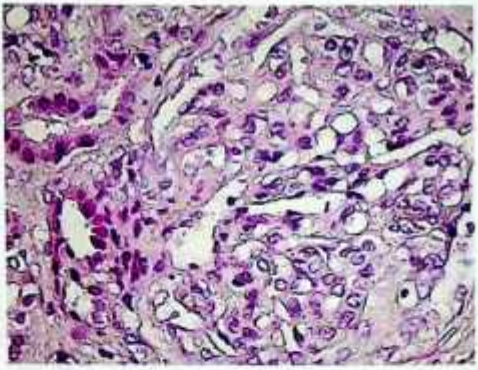


а

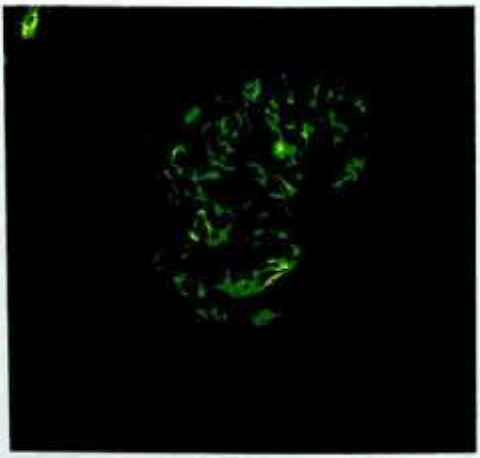


б

Рис. 12-2. Биопсия почки больного А., 55 лет: АА-амилоидоз: а — отложения амилоида в клубочке. Ультратонкий срез, ×26 500; б — отложения амилоида в клубочке. Ультратонкий срез, ×105 000



а



б

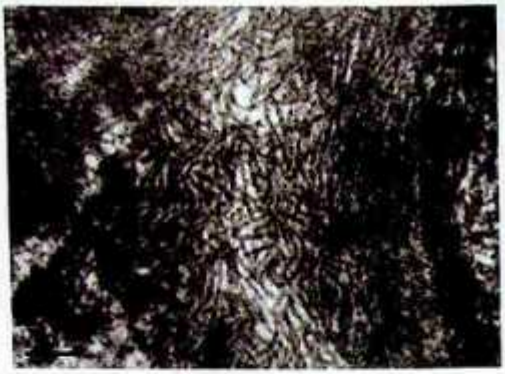
Рис. 12-3. Биопсия почки больной Б., 56 лет, до лечения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фибропластической трансформацией; электронно-микроскопически фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидная нефропатия; а — клубочек с мезангиопролиферативными изменениями и фибропластической трансформацией. Окраска гематоксилином и эозином, ×400; б — фиксация IgG по ходу БМК клубочка очагового гранулярного характера. Прямой метод Кунса на парафиновых срезах, ×200





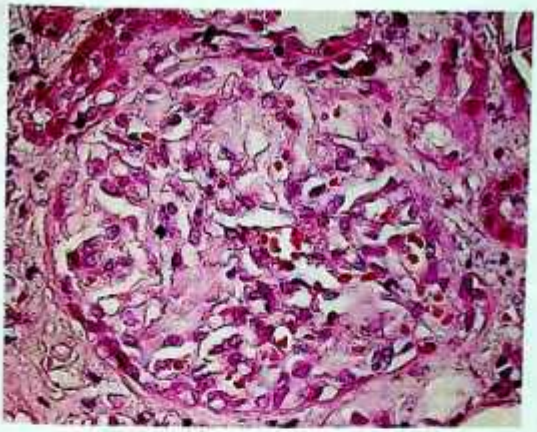
г

Рис. 12-3 (продолжение). Биопсия почки больной Б
мезангиопролиферативный гломерулонефрит с
трансформацией; электронно-микроскопически ф
рулонефрит и иммунотактоидная нефропатия: в
и субэпителиальные депозиты, а также гнездное
диаметром 19 нм, организованных в пучки. Ультра
г и д — депозиты из хаотически расположенных трубо
в мезангии. Ультратонкие срезы, г – ×26500, д – ×60



д

Рис. 12-3 (окончание). Биопсия почки больной Б., 56 лет, до лечения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фибропластической трансформацией; электронно-микроскопически фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидная нефропатия: Ультратонкий срез, ×26 500; г и д — депозиты из хаотически расположенных трубочек диаметром 12,5 нм в мезангии. Ультратонкие срезы, г – ×26500, д – ×60000



а



б

Рис. 12-4. Биопсия почки больной Б., 56 лет, после лечения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит; электронномикроскопически фибриллярный гломерулонефрит: а — клубочек с мезангиопролиферативными изменениями. Окраска гематоксилином и эозином, ×400; б — фиксация IgM на БМК клубочка. Прямой метод Кунса на парафиновых срезах, ×200



в



г

Рис. 12-4 (окончание). Биопсия почки больной Б., 56 лет, после лечения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит; электронномикроскопически фибриллярный гломерулонефрит: Прямой метод Кунса на парафиновых срезах, ×200; в — полости в утолщенной БМК от вымытых депозитов, редукция малых отростков подоцита, атрофические изменения тела подоцита. Ультратонкий срез, ×20 500; г — депозит из хаотически расположенных микротубул диаметром 12,5 нм в мезангии. Ультратонкий срез, ×26 500

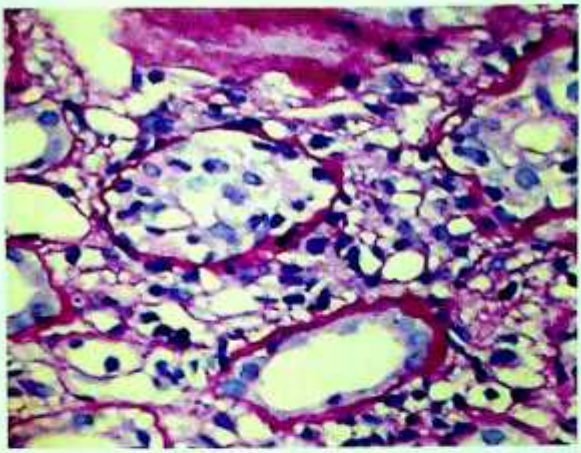


Рис. 20-1. Острое отторжение трансплантата (тубулоинтерстициальный вариант по CCTT-классификации или Banff 1): отек интерстиция, инфильтрация лимфоцитами с явлениями тубулита более 4 клеток на поперечный срез канальца (PAS-реакция, ×250)

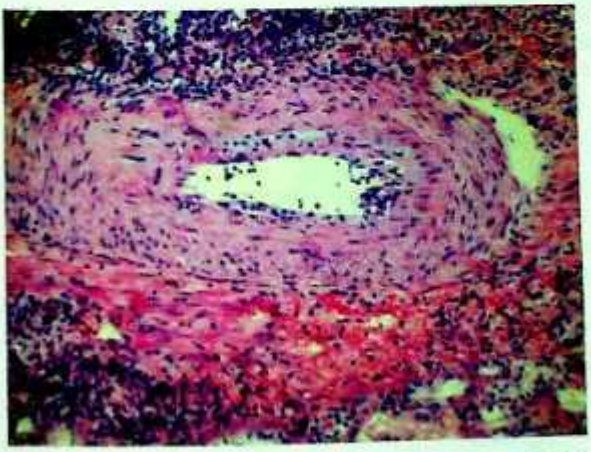


Рис. 20-2. Острое сосудистое отторжение трансплантата: интимальный артериит (гематоксилин и эозин, ×250)



Рис. 20-3. Гуморальное отторжение трансплантата: с[illegible]чение C4d на перитубулярных капиллярах

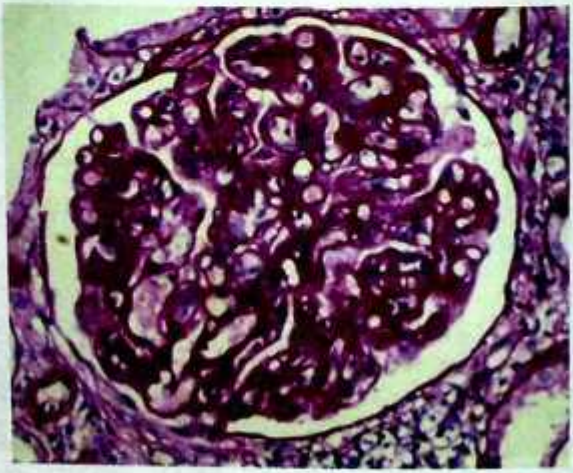


Рис. 20-4. Хроническое отторжение трансплантата: хроническая трансплантационная гломерулопатия

Лечение

Основная цель фармакотерапии УП заключается в подавлении иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. В лечении *УП без HBV-инфекции* основное место занимают ГК в сочетании с цитостатиками. При *HBV-ассоциированном УП* применяют противовирусные препараты в комбинациии с ГК и сеансами плазмафереза. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа: индукция ремиссии, поддержание ремиссии, лечение рецидивов.

При ограниченном поражении сосудов, отсутствии признаков прогрессирования и невысокой воспалительной активности назначают средние дозы ГК. При тяжелом быстропрогрессирующем течении УП целесообразно раннее назначение комбинированной терапии ГК и циклофосфамидом. Развитие почечной недостаточности, периферической гангрены, полинейропатии, поражения ЖКТ является показанием для проведения внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. Применение циклофосфамида в режиме пульс-терапии в сравнении с приемом внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций. Цитостатики назначают также в случае невозможности снижения дозы ГК вследствие частых обострений заболевания.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Лечение УП без инфекции вируса гепатита В

Быстропрогрессирующее тяжелое течение УП

Циклофосфамид – внутривенно пульсовые введения по 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 нед №1–3, затем каждые 3 нед. При повышении сывороточного креатинина или для пациента в пожилом возрасте используют редуцированные дозы циклофосфамида (табл. 6-8).

Таблица 6-8. Модификация дозы циклофосфамида (внутривенное пульсовое введение) в зависимости от возраста и уровня сывороточного креатинина, мг/кг

Возраст	Креатинин <300 ммоль/л	Креатинин 300–500 ммоль/л
<60	15,0	12,5
60–70	12,5	10,0
>70	10,0	7,5

+

Метилпреднизолон внутривенно по 0,5–1,0 г/сут 3 дня подряд с последующим назначением *преднизолона* внутрь по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее 1 мес.

После достижения эффекта постепенно снижают дозу преднизолона (по 1,25 мг) на 25% в месяц до 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут. Далее возможно снижение дозы преднизолона на 1,25 мг каждые 4 нед.

Или

Циклофосфамид внутрь по 4 мг/кг в сутки в 2–3 приема, в течение 3 сут, затем внутрь по 2 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сут) в 2–3 приема в течение 7 сут с последующим постепенным снижением дозы на 25–50 мг/мес в течение 2–3 мес. При повышении сывороточного креатинина (>300 ммоль/л) или для пациента в пожилом возрасте дозу циклофосфамида снижают на 25–50%.

+

Преднизолон внутрь по 1–2 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее 1 мес с последующим постепенным снижением дозы.

До начала и во время лечения циклофосфамидом (через 7–9 дней после каждого внутривенного введения 1 раз в неделю в начале приема внутрь) мониторируют лабораторные показатели безопасности лечения. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2{,}5\times10^9$/л, тромбоцитов менее 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов циклофосфамида. Появление признаков геморрагического цистита является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения. Для профилактики геморрагического цистита и рака мочевого пузыря превентивно внутривенно вводят 2-меркаптоэтансульфонат натрия (месна*) перед применением циклофосфамида, в течение 72 последующих часов увеличивают потребление жидкости. Кардиотоксическое действие циклофосфамида наиболее выражено в первые дни лечения.

Плазмаферез по 7–10 процедур в течение 14 сут с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5–5,0% альбумина человека. Присоединяют при неэффективности индукционной терапии, в случаях быстропрогрессирующего тяжелого течения заболевания с повышением уровня креатинина более 500 ммоль/л.

Нормальный иммуноглобулин человека внутривенно по 0,4–2,0 г/кг 1 раз в сутки в течение 3–5 сут. Возможно проведе-

ние повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 мес. Назначают при тяжелом поражении почек, в случаях присоединения серьезных инфекционных осложнений.

Ограниченное поражение сосудов, отсутствие признаков прогрессирования УП

Преднизолон внутрь по 1–2 мг/кг в сутки (не более 80 мг) в 2–3 приема (после еды) в течение 7–10 сут.

Затем при положительной динамике клинических и лабораторных показателей: *преднизолон* внутрь по 1–2 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее 1 мес с последующим постепенным снижением дозы. В процессе снижения дозы преднизолона внимательно наблюдают за динамикой клинических симптомов и контролируют СОЭ каждый месяц в течение первых 2–3 мес, затем каждые 2–3 мес в течение 12–18 мес.

Обострение УП на фоне снижения дозы ГК

Циклофосфамид внутривенно пульсовое введение 15 мг/кг (не более 1 г) или внутрь по 1–2 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сут) в течение 10–14 сут, скорость последующего снижения дозы определяется клинической картиной и данными лабораторных анализов.

Поддерживающая терапия

Преднизолон внутрь по 5–10 мг однократно утром + азатиоприн по 2 мг/кг в сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг в сутки через год.

Длительность поддерживающей терапии не менее 24 мес. В период лечения азатиоприном ежемесячно мониторируют лабораторные показатели безопасности. При уменьшении числа лейкоцитов <2,5×10⁹/л, тромбоцитов <100×10⁹/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

Лечение УП, ассоциированного с вирусом гепатита В

При обнаружении маркёров активной репликации HBV лечение включает противовирусную терапию в комбинации со средними дозами преднизолона и повторными сеансами плазмафереза. Применение высоких доз цитостатиков, способствующих усилению репликации HBV и потенциально обладающих гепатотоксическим действием, противопоказано при серологических признаках активной репликации HBV или нарушении функций печени.

Показания к лечению УП противовирусными препаратами:

- наличие очевидных признаков активной вирусной инфекции (у HB_eAg-позитивных больных: HBV-ДНК

>10 5 копий /мл; при отсутствии HB_eAg: HBV-ДНК >10 4 копий /мл);

- креатинин сыворотки крови < 300 ммоль/л;
- отсутствие прогрессирующего поражения жизненно важных органов (сердца, ЦНС), осложненного абдоминального синдрома.

В начале лечения противовирусные лекарства комбинируют с ГК, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и при возможности быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию сочетают с проведением сеансов плазмафереза, который, не влияя на репликацию HBV, позволяет контролировать активность болезни без присоединения иммуносупрессантов. Сеансы плазмафереза повторяют до достижения сероконверсии. Рекомендуемое очень быстрое снижение дозы ГК до их полной отмены возможно только при условии продолжения проведения полноценных сеансов плазмафереза.

Применение одной из таких схем позволяет достичь сероконверсии у половины пациентов, среди пациентов с ремиссией УП — у 80%, при этом лечение подразделяют на два этапа.

- **Первый этап** (первые 2 нед):
  - *преднизолон* по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром, через неделю быстрое снижение дозы (если возможно, до отмены)
    или
  - *метилпреднизолон* внутривенно по 15 мг/кг в сутки (не более 1 г) в течение 3 дней с последующим назначением *преднизолона* внутрь по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром с быстрым снижением дозы через неделю (если возможно, до отмены).
- **Второй этап:**
  - *противовирусные препараты* назначают исходя из вирусологических, иммунологических и других объективных параметров в каждом конкретном случае. Арсенал средств лечения хронической инфекции HBV постоянно расширяется, перспективно использование комбинированной терапии (2 или 3 противовирусных препарата, включая интерфероны). Использование монотерапии ламивудином (особенно у пациентов с избыточной массой тела и у мужчин) может способствовать появлению новых, устойчивых к ламивудину штаммов HBV, провоцирующих обострение УП. С применением ламивудина может быть связано развитие интерстициального нефрита. Интерферон α назначают в средних дозах (3 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю на протяже-

нии 6–12 мес). Следует отметить, что лечение интерфероном α в ряде случаев вызывает обострение васкулита, способствует развитию ряда системных проявлений (лихорадка, диспепсия, алопеция, миалгии/миопатия, тиреоидит, депрессия, цитопения)

+

- *плазмаферез* повторно в течение первых 3 нед 3 раза в неделю, затем в течение 2 нед 2 раза в неделю, далее 1 раз в неделю

+

- *нормальный иммуноглобулин человека* внутривенно по 0,4–2,0 г/кг 1 раз в сутки в течение 3–5 сут. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 мес

+

- *преднизолон* (низкие дозы) — при невозможности его отмены.

Лечение артериальной гипертензии

При тяжелом течении требуется одновременное назначение нескольких препаратов: ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов β-адренорецепторов, которые более эффективны в комбинации с диуретиками и/или блокаторами медленных кальциевых каналов. Стабилизация артериального давления с помощью антигипертензивных лекарств разных групп, назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (острый инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения.

Поскольку ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут ухудшать функцию стенозированной почки и способствовать развитию почечной недостаточности, лечение этими препаратами требует мониторирования функции почек и их размеров и проведения при возможности повторной ультразвуковой допплерографии для оценки скорости кровотока в кортикальном слое.

Программный гемодиализ

Программный гемодиализ не мешает активной патогенетической терапии. При раннем успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Хирургическое лечение

Неотложная хирургическая помощь необходима при разрыве аневризмы сосудов внутренних органов. Показаниями для ангиопластики или хирургического лечения при стенозе почечной артерии являются:

- рефрактерность гипертензии, несмотря на адекватно выбранный режим лечения;
- невозможность лекарственного лечения из-за опасности побочных эффектов;
- стремление сохранить функцию почки.

Прогноз

Прогноз УП всегда серьезный, при отсутствии лечения 5-летняя выживаемость составляет 10%. Благодаря терапии ГК и цитостатиками (прежде всего циклофосфамидом) 5-летняя выживаемость значительно возрастает, достигая 80%. Средняя продолжительность жизни больных УП в настоящее время превышает 12 лет.

Наибольшее число летальных исходов приходится на первый год от начала заболевания, причина смерти в этот период — неконтролируемое прогрессирование васкулита или осложнения иммуносупрессивной терапии. Смертность на более позднем этапе связана с прогрессирующей ХПН или развитием острых сосудистых катастроф у больных со злокачественной гипертензией (острый инфаркт миокарда, инсульт).

К факторам неблагоприятного прогноза УП относят: протеинурию более 1 г/сут, наличие инфекции HBV, развитие почечной недостаточности, поражение сердца, кишечника, ЦНС, начало заболевания в возрасте старше 50 лет. Значительно ухудшает прогноз необходимость хирургического вмешательства, поскольку множественные перфорации внутренних органов могут рецидивировать, а в послеоперационном периоде у больных УП наблюдаются медленное заживление и инфекционные осложнения.

6.5. Поражение почек при смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С

Н.Б. Гордовская, Л.В. Лысенко

Синонимы

- Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с вирусом гепатита С, криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С.

Определение

Гломерулонефрит (ГН) — этиологически связанный с хронической инфекцией вируса гепатита С (HCV) и смешанной криоглобулинемией, развивающейся в ее рамках.

Смешанная криоглобулинемия — забо
системных васкулитов, характеризуется пора
ственно мелких сосудов с отложением в них
разных классов, обладающих свойством об
ровать на холоде.

Впервые на связь криоглобулинемии с н
явлениями указали Meltzer и соавт., описавш
ных со смешанной криоглобулинемией п
слабость (триада Мельтцера); впоследствии
соединены и другие клинические симптомы.

Эпидемиология

Распространенность хронической инфе
составляет более 200 млн случаев. Фактора
рования являются внутривенная наркоман
манипуляции, гемотрансфузии, донорство, к
острым вирусным гепатитом (ОВГ) и перене
цинская профессия, татуировки и т.д.

Для HCV-инфекции, кроме поражения
широкий спектр внепеченочных проявлен
одно из ведущих мест занимает поражение п
деляющее прогноз заболевания в целом.
формой поражения почек при HCV-инфе
патогенетически связанный со смешанной к

Наиболее высокая распространенность с
булинемии, ассоциированной с хроническо
отмечена в странах Средиземноморья
Франция, Израиль).

Заболевание развивается в любом возрас
чаще после 50 лет; отношение мужчин и жен

Профилактика

Способы первичной профилактики HCV-
ботаны в связи с трудностями создания вакц
сводится к раннему выявлению носительст
нием вирусной нагрузки, стадии репликаци
смешанной криоглобулинемии, увеличиван
ния почек, и проведению активной противо

Скрининг

Скрининг криоглобулинемического HCV
поражения почек следует проводить у всех
рами риска HCV-инфекции, особенно при
нических признаков, позволяющих заподо
немический васкулит: геморрагическую пур

локализующуюся преимущественно на коже нижних конечностей (голени, стоп) и нижней половины живота; артралгии, миалгии, слабость, повышенную чувствительность к холоду (синдром Рейно), онемение в пальцах ног и рук, неустойчивость походки, повышение АД.

Этиология и патогенез

Согласно классификации J.C. Brout и соавт. (1974), сохранившей свое значение до настоящего времени, выделяют по иммунохимическому составу три типа криоглобулинемии. Типы II и III относятся к смешанной криоглобулинемии, состоят из антитела — моноклонального IgMκ (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами РФ и антигена — обычно поликлонального IgG. При I типе криоглобулины представляют собой моноклональные иммуноглобулины только одного класса — наиболее часто моноклональные IgM, редко IgG и еще реже IgA.

Криоглобулинемию I типа часто обнаруживают при лимфопролиферативных заболеваниях (плазмоклеточных дискразиях), смешанную криоглобулинемию II и III типа подразделяют на эссенциальную, причина которой считается неустановленной, и вторичную к какому-либо из заболеваний.

Смешанная криоглобулинемия долгое время считалась эссенциальной, но после открытия в 1989 г. HCV ее связь с инфекцией этим вирусом была подтверждена в многочисленных исследованиях. Частота смешанной криоглобулинемии у больных с HCV колеблется от 34 до 54%, и, напротив, у больных смешанной криоглобулинемией частота маркёров репликации HCV и HCV-РНК выявляется в сыворотке крови (71 до 90%) и в криопреципитатах (93–99%), причем у больных со II типом смешанной криоглобулинемии концентрация HCV-РНК в криопреципитатах в десятки тысяч раз превосходит ее концентрацию в сыворотке крови. В настоящее время смешанную криоглобулинемию II типа рассматривают как специфический маркёр хронической HCV-инфекции.

Роль других вирусов, в частности вируса Эпштейна–Барр, гепатита В, с которыми в предыдущие годы связывали развитие смешанной криоглобулинемии, менее значима.

В патогенезе криоглобулинемии, ассоциированной с HCV-инфекцией, решающее значение имеет лимфотропность HCV с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли-, олиго-, моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител и образованием иммунных

комплексов, которые создают субстрат иммун
реакций, лежащих в основе клинических про
вания. У части больных длительная активаци
с накоплением генетических мутаций ведет к
чественной В-клеточной пролиферации.

Длительность от момента инфицирования
глобулинемии III типа составляет 7,6±7,7 года
мии II типа — 14,2±13,7 года, по собственным
12,2±7,45 года.

Существует, по-видимому, генетическая
ность к развитию криоглобулинемии и про
нального РФ-IgMκ у индивидуума с полимор
69/JH4.

В осуществлении связи криоиммунного
жащего HCV, с эндотелиальными клетками
значение взаимодействие C1q-фракции ком
рецепторами, которые широко экспрессиров
сти этих клеток, развитие криоглобулинеми
лейкоцитокластического типа с преимуществ
ем мелкого и среднего калибра.

В генезе криоглобулинемического ГН осно
моноклональному компоненту (IgMκ-РФ) кр
типа. Считают, что благодаря наличию в ант
части WA-кросс-идиотипа IgMκ-РФ обладае
собностью перекрестно связываться с ткане
почки, в частности с фибронектином мезан
са, и оказывает повреждающий эффект. Вы
ность криоглобулинемии II типа (в 3 раза ч
с III типом) убедительно показана в экспер
выделенный от больного с хронической HCV-
жением почек, при внутривенном введении
вался в клубочках почек мышей и вызывал
изменения, сходные с криоглобулинемичес
При этом нефрит у мышей не индуцировало
от больного без ГН, несмотря на отсутствие
ницы по идиотипу и физико-химическим сво

Морфология

Основной формой поражения почек при
ассоциированной с HCV-инфекцией, являет
мический мезангиокапиллярный гломерулон

Морфологические изменения в почках
немическом МКГН укладываются в картину
соответствующую главу), однако с некоторы
к которым относятся:

- наличие внутрикапиллярных тромбов, состоящих из преципитатов криоглобулинемии и имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии;
- гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами;
- выраженное удвоение и утолщение БМК (вследствие периферической интерпозиции моноцитов);
- васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно, хотя возможно и быстропрогрессирующее течение с развитием нефросклероза.

В ассоциации с инфекцией HCV описаны и другие типы ГН – некриоглобулинемический МКГН, диффузный пролиферативно-экссудативный ГН, мембранозный ГН, отдельные наблюдения нефрита с минимальными изменениями, ФСГС и другие более редкие типы (фибриллярный и иммунотактоидный ГН), однако основным типом поражения почек при HCV-инфекции считают криоглобулинемический МКГН (выявляется в 75–80% случаев).

Клиническая картина

Клинические симптомы развиваются примерно у 30% больных с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. В настоящее время считают, что нет органа или системы, которые не могли бы быть вовлечены в патологический процесс при смешанной криоглобулинемии. Среди клинических проявлений характерен кожно-геморрагический синдром (30–100%), в том числе в составе так называемой триады Мельтцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость) (31%). Отмечается вовлечение печени (62–88%), периферической нервной системы (20–56%), легких (0,7–12%). Нередко наблюдают синдром Рейно (31%), лихорадку, сухой синдром Сьегрена (31%), возможен диффузный васкулит с вовлечением сосудов желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов.

Отмечают высокую частоту иммунных нарушений: выявление РФ (>80%), снижение гемолитической активности комплемента (>90%), повышение уровня иммуноглобулина М (>59%), С-реактивного белка.

Системные проявления, ассоциированные со смешанной криоглобулинемией и HCV-инфекцией, могут инициировать ревматологические, гематологические, дерматологические и другие «маски», быть причиной их позднего распознавания.

Наиболее прогностически серьезным клиническим проявлением HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, нередко определяющим прогноз, является поражение почек.

Почечные симптомы при смешанной криоглобулинемии II типа появляются чаще всего через несколько месяцев или лет (в среднем через 4 года: от 0 до 492 мес) после возникновения первых признаков васкулита, хотя у отдельных больных (примерно в 14% случаев) они могут возникать одновременно с другими системными проявлениями и даже предшествовать им (нефритические «маски» смешанной криоглобулинемии).

Клинические варианты поражения почек

- Умеренный мочевой синдром (протеинурия более 0,5 г/сут, микрогематурия) (50–55%).
- Нефротический синдром (20–25%).
- Остронефритический синдром (25%) [у большинства больных клиническое течение соответствует быстропрогрессирующему гломерулонефриту (БПГН), примерно у 5% из них с развитием ОПН].

У больных со смешанной криоглобулинемией даже при отсутствии клинических проявлений поражения почек могут отмечаться кратковременные периоды анурии. Предрасполагающими факторами могут быть обезвоживание, воздействие холода, влияние лекарств.

Особенностью всех форм поражения почек в рамках смешанной криоглобулинемии является раннее развитие артериальной гипертензии, нередко трудно контролируемой, с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями; ее частота оценивается в пределах от 50 до 80–90%. Гипертензия может иметь и злокачественное течение, обычно при БПГН.

Тяжесть поражения почек зависит от типа и степени смешанной криоглобулинемии: тяжелые формы ГН, проявляющиеся нефротическим или остронефритическим синдромами, у части больных с олигурической ОПН, в большинстве случаев соотносятся со II типом и высоким уровнем смешанной криоглобулинемии (более 800 мкг/мл; криокрит более 5%).

Течение криоглобулинемического нефрита, ассоциированного с HCV-инфекцией, чаще волнообразное. Периоды обострения (усиление мочевого синдрома, возврат эпизодов остронефритического или нефротического синдрома) обычно совпадают с обострением системного васкулита.

У больных с минимальным мочевым синдромом клиническое течение болезни может быть медленным с длительным (многие годы) сохранением функции почек, хотя среди этой группы больных примерно в 10% случаев обнаруживается

морфологическая картина тяжелого варианта МКГН с зонами центролобулярного склероза. Прогрессирование почечной недостаточности чаще отмечается у больных с нарастающей или сохраняющейся высокой криоглобулинемией, и, напротив, при ее уменьшении (спонтанном или в результате лечения) наблюдались клиническое улучшение, снижение или нормализация уровня креатинина крови.

Диагностика

Связь МКГН с инфекцией HCV и смешанной криоглобулинемией подтверждается:

- наличием клинических признаков смешанной криоглобулинемии (пурпуры, в том числе в триаде Мельтцера, поражения нервной системы и др.);
- обнаружением в сыворотке крови и криопреципитатах маркёров HCV (антител к HCV и HCV-РНК);
- повышением уровня криоглобулинов сыворотки крови более 100 мкг/мл (иногда до 2000–4000 мкг/мл) или высоким уровнем криокрита — более 5% (отношение объема осажденных криоглобулинов к остальному объему плазмы);
- выявлением РФ (при смешанной криоглобулинемии его уровень в сыворотке крови может быть высоким);
- снижением сывороточного уровня компонентов комплемента, особенно С4 и в меньшей степени С3, СН50;
- высоким уровнем экскреции с мочой ИЛ-6 (у больных с остронефритическим и нефротическим синдромами).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с заболеваниями, при которых отмечают сочетание поражения почек с кожной пурпурой — геморрагическим васкулитом Шенлейна–Геноха, инфекционным эндокардитом, другими системными васкулитами, СКВ, В-клеточными лимфомами. У пожилых людей необходимо исключать макроглобулинемическую пурпуру Вальденстрема.

Дифференциально-диагностическими признаками, которые позволяют отнести нефрит к криоглобулинемическому, являются повышенный уровень криоглобулинов в сыворотке крови (криокрит больше 1%), выявление РФ, сниженного уровня компонентов комплемента (СН50, С3, С4), признаки репликации HCV.

Для дифференциальной диагностики ГН, ассоциированного с HVC, имеет значение также и гистологическая картина почечного биоптата с определением у инфицированных HCV-

антигенов и HCV-core-антигенов в клубочках почек с помощью моно- и поликлональных антител.

Лечение

Основная цель лечения — устранение этиологического фактора, что может предупредить развитие или, по крайней мере, уменьшить выраженность системных проявлений криоглобулинемического васкулита, в том числе ГН, стабилизировать функцию почек.

Неотложные **показания к госпитализации пациентов:**

- быстропрогрессирующее ухудшение функции почек;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- появление протеинурии более 3 г/сут с формированием нефротического синдрома и/или остронефритического синдрома.

Установление роли HCV в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии радикально повлияло на тактику лечения ассоциированного с гепатитом С криоглобулинемического васкулита, в том числе с поражением почек. Больные с HCV-криоглобулинемическим ГН — наиболее трудная для лечения категория больных. Помимо современной противовирусной терапии (ПВТ) применяют средства, направленные на подавление иммунного воспаления, продукцию аутоантител и образование иммунных комплексов (традиционные иммуносупрессивные препараты), плазмаферез (для быстрого удаления иммунных реактантов и медиаторов воспаления), устранение олиго- и моноклональной пролиферации В-лимфоцитов (новые биологические препараты, в частности ритуксимаб), а также симптоматическая терапия.

Всем больным следует рекомендовать гипоантигенную диету, ограничение поваренной соли (до 3–5 г/сут) и потребления жидкости при наличии артериальной гипертензии и выраженного отечного синдрома.

Попытка элиминации вируса рекомендуется всем больным с HCV-ГН, однако не всегда начальное лечение может быть начато с ПВТ.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином показана больным криоглобулинемическим ГН, ассоциированным с HCV, имеющим умеренно выраженный мочевой синдром без проявлений почечной недостаточности или с ее начальными признаками (латентный вариант нефрита), высоким уровнем криоглобулинемии II типа (типа IgMκ). Лечение проводится длительно (12 мес и более) независимо от генотипа HCV. В опубликованном метаанализе (2012) результатов ПВТ, включавшем 156 больных преимуще-

Клинические критерии неблагоприятного прогноза криоглобулинемического ГН в рамках HCV-инфекции: возраст старше 50 лет, рецидивирующая кожная пурпура, повышение в начале заболевания уровня креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл, низкий уровень С3-компонента комплемента (менее 54 мг/дл), высокий уровень криокрита (более 5%), сочетание HCV- и HBV-инфекции.

Морфологические критерии неблагоприятного прогноза криоглобулинемического ГН: массивные внутрикапиллярные (внутрипросветные) тромбы, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Основные причины смерти: сердечно-сосудистые осложнения (примерно в 60% случаев), печеночная недостаточность (20%), инфекции (10%).

Глава 7

Диабетическая нефропатия

В.А. Добронравов, М.В. Шестакова

Хроническое повреждение почек при сахарном диабете (СД) ассоциируется с резким снижением общей выживаемости больных СД (Valmadrid C.T., 2000) и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) (US Renal Data System: Annual Data Report, 2010). Необходимость применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) для лечения больных с развернутыми сосудистыми осложнениями СД и находящихся в стадии ТПН в условиях дефицита ресурсов здравоохранения имеет существенное социально-экономическое значение. Применение ЗПТ у больного с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных в сравнении с другими почечными заболеваниями остается низкой в первую очередь из-за сердечно-сосудистой патологии, при малоудовлетворительном качестве жизни. Причины дисфункции почек при СД гетерогенны. Среди них диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее распространенной, поэтому вопросы ее профилактики, диагностики и терапии являются важной проблемой диабетологии и нефрологии.

Определение

Под термином «диабетическая нефропатия» (синоним — диабетический гломерулосклероз) понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, развивающихся при СД 1 и 2 типа (СДТ1, СДТ2). Изменения касаются всех структур почечной ткани — клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов (Osterby R. et al., 1992; Mauer S.M. et al., 1988; Shestakova M. et al., 1992; Parving H.H. et al., 1996). Гломерулярные повреждения связаны с утолщением базальной мембраны (ГБМ), увеличением мезангиального матрикса (МезМ), последующим развитием узелкового и/или диффузного интеркапиллярного гломеруло-

склероза (ГС). Тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения заключаются в развитии дистрофии канальцев и атрофии эпителия канальцев, фиброза интерстиция, артериологиалиноза и артериосклероза.

Другие аспекты поражения почек и мочевыделительной системы при СД. ДН — не единственный вариант поражения почек при СД, которое может быть обусловлено другими факторами. Из них наиболее частыми являются системная артериальная гипертензия (АГ), ишемия почек, вторичный ФСГС, иммунные гломерулопатии. У пациента с СД повышен риск заболеваний мочевыводящих путей с вовлечением почек или без такового: бессимптомной бактериурии, цистита, острого (в том числе эмфизематозного) и хронического пиелонефрита, папиллярного некроза, перинефрального абсцесса, а также атонии мочевого пузыря с развитием гидронефроза. СД является также фактором риска развития острого повреждения почек (см. соответствующую главу), что следует учитывать при анализе случаев внезапного ухудшения функции органа.

Патогенез

ДН определяется механизмами, направленными на процессы стимуляции гиперпродукции матрикса, развития гломерулосклероза и интерстициального фиброза, которые коррелируют со структурными и функциональными изменениями почек при ДН:

- метаболическими последствиями гипергликемии, образованием и депозицией в почках продуктов повышенного гликирования;
- формированием и прогрессированием гломерулярной гипертензии на фоне нарушений ауторегуляции внутрипочечной гемодинамики и системной АГ;
- активацией внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- повреждениями, связанными с альбуминурией/протеинурией;
- дисфункцией подоцитов.

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

Клинико-морфологические аспекты течения ДН

Эволюция ДН заключается в постепенном (многолетнем) развитии и прогрессировании типичных морфологических изменений почек, основными клиническими маркёрами которых являются альбуминурия (АУ) и СКФ. Современная индексация АУ представлена в табл. 7-1.

Таблица 7-1. Индексация альбуминурии в соответс
ми рекомендациями «Хроническая болезнь почек:
профилактики, диагностики и скрининга, подходы

Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	
Краткая характеристика	Оптимальная	Повышенная	Высокая	
Диапазон (мг/сутки или мг/г креатинина мочи)	<10	10–29	30–299	
Скрининг и мониторинг	Оценка экскреции альбумина с мочой			

* Соответствует суточной протеинурии ⩾0,5 г.
** Соответствует суточной протеинурии ⩾3,5 г.

Характерное течение ДН у больных С
в постепенном нарастании АУ и снижении
грессирования морфологических изменений
никновением морфологических изменений
соответствующих стадии 2, совпадает развит
грессированием сосудистых изменений (вкл
и ДН также есть отчетливый параллелизм.

Клинико-морфологические проявления
при СДТ2 более гетерогенны. Это обусл
на почки и гипергликемии *per se*, и системн
цессов — АГ, атеросклероза, дисфункции энд
изменений, которые у половины больных п
лению СД. При СДТ2 повышение АД, АУ и
часто обнаруживают в дебюте болезни (40
соответственно). Только у части пациентов
имеют место типичные проявления ДН: в
случаев СДТ2 обнаруживают фибропласт
на фоне поражения внутрипочечных сосу
для ДН поражения клубочков; у ряда больн
жить сочетание повреждений, вызванных п
и диабетом. У 30–50% больных СДТ2 наб
СКФ <60 мл/мин при отсутствии существ
(АУ A0–A2), что в большей степени может
отражением сосудистого нефросклероза, чем

При обоих типах СД развитие стойкой п
с ухудшением АГ и резким ускорением тем
ния ДН до ТПН (Matsumae T. et al., 1999).

Таблица 7-2. Основные стадии эволюции диабетической нефропатии

Стадии	Морфология	АУ, мг/сут	Протеинурия**	СКФ	Средние сроки развития от начала СД
Стадия 1 (начальные структурные изменения, преклиническая)	Объем МезМ (→ или ↑), толщина ГБМ (↑), объем клубочка (→), гломерулосклероз (→)	<1029	Нет	↑ или →	2–5 лет
Стадия 2 (стадия альбуминурии)	Объем МезМ (↑-↑↑), толщина ГБМ (↑-↑↑), объем клубочка (↑), гломерулосклероз (→ или ↑)	30–299	Нет	→ или ↓	6–13 лет
Стадия 3 (стадия стойкой протеинурии)	Объем МезМ (↑↑), толщина ГБМ (↑↑), объем клубочка (↑↑), гломерулосклероз (↑↑)	300>	Да	↓↓	10–20 лет

*В рутинных анализах мочи: АУ – альбуминурия, ↑ – увеличение, → – отсутствует или нет изменений, ↓ – снижение.

Клинико-морфологические корреляции. В целом рост АУ и снижение СКФ являются клиническими эквивалентами прогрессирования морфологических изменений в почках при ДН. Начальное повышение АУ 10–29 мг/сут связано с утолщением ГБМ. Больные с АУ 30–299 мг/сут, как правило, имеют достаточно отчетливые изменения в виде утолщения ГБМ и увеличения МезМ. Вместе с тем АУ <10 мг/сут не гарантирует отсутствия ДН – такие пациенты наряду с нормальной морфологической картиной могут иметь и изменения, практически не отличимые от таковых при АУ А1–А2. При АУ 10–299 мг/сут диапазон изменений почечной ткани также может быть достаточно широк, особенно при СДТ2 – от практически полного отсутствия светооптических изменений до выраженных и соответствующих таковым в протеинурической стадии болезни. Стойкой протеинурии (АУ А3–А4) соответствуют выраженные изменения почек, типичные для развернутой ДН, однако степень выраженности гломеруло-и тубулоинтерстициального склероза – основных предикторов отдаленного прогноза – может существенно различаться. Снижение СКФ коррелирует с фракционным объемом МезМ, степенью склеротических изменений клубочка и интерстиция, атрофией канальцев и сосудистыми изменениями, являясь другим важным показателем, характеризующим течение и прогноз почечной патологии.

Классификация

Согласно рекомендациям KDOQI (2002), ADA (2005) и Национальным рекомендациям по ХБП (2012) поражение почек при СД в целом и ДН в частности следует подразделять в соответствии с универсальной классификацией хронической болезни почек (ХБП) (см. соответствующую главу). Данная классификация предполагает определение стадии любого хронического повреждения почек по уровню СКФ с индексацией по уровню АУ.

Эпидемиология

Исследована в отношении ее клинических проявлений – высокой альбуминурии, стойкой протеинурии, снижения СКФ, ТПН.

ТПН. В развитых странах от 20 до 50% общего количества поступающих для лечения ЗПТ являются пациентами с СД. В России СД как причина ТПН составляет 11,3% всех случаев ЗПТ (Бибков Б.Т., Томилина Н.А., 2009), что можно объяснить рядом причин: дефицитом диализных мест, низкой продолжительностью жизни в популяции и высокой сердечно-сосудистой смертностью.

СДТ1. Кумулятивная распространенность АУ 30–299 мг/сут после 15 лет течения СД достигает плато и составляет 20–30%, а стойкая протеинурия развивается примерно в половине этих случаев. В отсутствие интенсивного мониторинга и лечения кумулятивная распространенность случаев ТПН в течение 30 лет после дебюта СД достигает >15%. Снижение СКФ <60 мл/мин наблюдается у 10% больных с АУ <300 мг/сут и в 50–60% случаев стойкой протеинурии.

СДТ2. Суммарная распространенность клинических проявлений ДН существенно не отличается от таковой при СДТ1. В отличие от СДТ1 распространенность АУ и стойкой протеинурии при СДТ2 в России несколько ниже, чем в среднем по общемировым данным, что связано с более низкой продолжительностью жизни населения и высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Снижение СКФ <60 мл/мин наблюдается у 40% больных с АУ <300 мг/сут и в 70–80% случаев стойкой протеинурии (Добронравов В.А. и др., 2004)

Факторы, связанные с риском развития и прогрессирования ДН

Общие факторы риска, ускоряющие развитие и прогрессирование любой стадии ДН (см. табл. 7-2), включают: недостаточный контроль гипергликемии, раннее начало СДТ1, АГ, дислипопротеидемию, табакокурение, мужской пол, наследственную предрасположенность (Шестакова М.В. и др., 2006).

Стадия 1. В развитии преклинической стадии ДН играют роль два основных фактора: *качество метаболического контроля* и *наследственная предрасположенность*. Гипергликемия может оказывать влияние на почечную ткань через целый ряд механизмов: усиление метаболизма глюкозы по сорбитоловому пути, нарушение миоинозитолового пути и транспорта, повышение синтеза и накопление диацилглицерола, увеличение содержания в циркуляции и тканях продуктов неферментного гликирования белков и липопротеидов. Гипергликемия также приводит к развитию клубочковой гиперфильтрации – важному фактору патогенеза ДН. Клинический аспект генетической детерминации заключается в существенном увеличении риска развития ДН при наличии у родителей пациента с СД артериальной гипертензии и/или серьезных сосудистых инцидентов. Есть данные об увеличении рисков развития и прогрессирования ДН у пациентов с DD-генотипом ангиотензинконвертазы (Solini A. et al., 2002; Rudberg S. et al., 2000; Горашко Н.М. и др., 2002).

Стадия 2. Уровень АУ 10–29 мг/сут (А1) является предиктором дальнейшего прогрессирования альбуминурии до стадии альбуминурии А2 при обоих типах СД (Forsblom C.M. et al.,

1998; Murussi M. et al., 2002; The Microalbumi Study Group, 1999; Gall M.A. et al., 1997), а сердечно-сосудистых рисков (Yusuf S. et al., et al., 2001). *Начальное повышение АД* практи цируется с развитием стадии альбуминурии но не имеет такого прогностического значен как является повышенным у 30–60% боль болезни.

Стадия 3. Повышение и систолического АД заметно ускоряет, а агрессивная антигип пия в значительной степени замедляет про от стадии 2 до стадии 3. Основным предикто дии 3 ДН (стойкой протеинурии) является пе 30–299 мг/сут. Если уровень АУ достиг 30–29 10 лет после дебюта СДТ1, то риск развити нурии составляет 83–88%; если высокий уро позже, то шансы развития стадии 3 снижа В среднем при обоих типах СД ежегодно 6– ходят из стадии 2 в стадию 3 (Wirta O.R. et al et. al., 1998). Помимо повышенного «поче 30–299 мг/сут при СД связана с резким увел сосудистой смертности этих пациентов (Ga 2002; Klausen K. et al., 2004).

Больные, у которых развилась стойкая ≥300 мг/сут), являются группой высокого ри в течение ближайших нескольких лет (Gall Ravid M. et al., 1996). Основными факторам дии являются уровень суточной протеинури а при СДТ2 – ожирение.

Диагностика

Определение наличия хронического по у больного СД следует проводить в соответст ными и национальными рекомендациями по и мониторинг ДН базируются в основном н и СКФ.

Альбуминурия/протеинурия. Диагнос дий ДН и наблюдение за их течением в рутиной практике только на определении допустимо использование полуколичествен полоски на альбумин мочи), но положите количественного подтверждения с определе или отношения альбумин/креатинин мочи мочи (Eknoyan G. et al., 2003; American D 2004) (см. табл. 7-1). Исследование альбум

ции мочи менее надежно. Контроль АУ надо проводить у всех больных 1 раз в год, начиная с 4-го года от момента выявления СДТ1 и вне зависимости от длительности болезни при СДТ2. Выявление АУ ≥30 мг/сут требует подтверждения в двух из трех последовательных тестов. Подтверждение АУ ≥30 мг/сут с высокой вероятностью говорит о развитии стадии 2 ДН, что является показанием для терапии и проведения контроля более 2 раз в год.

Оценка уровня протеинурии по общему анализу мочи непригодна ни для диагностики ранних стадий ДН, ни для контроля течения ДН и эффективности лечения из-за неудовлетворительной чувствительности и воспроизводимости метода. При стойкой протеинурии (АУ >300 мг) для контроля ДН следует использовать суточную потерю белка (СПБ) или отношение белок мочи/креатинин мочи в разовой ее порции ежеквартально (Eknoyan G. et al, 2003; American Diabetes Association, 2004). Выполнению плановых тестов на альбуминурию/протеинурию должен предшествовать рутинный анализ мочи, поскольку инфекции мочевыводящих путей, гематурия наряду с острыми фебрильными состояниями, тяжелой физической нагрузкой, кратковременной выраженной гипергликемией могут исказить их результаты (Mogensen C.E. et al., 1995).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При проведении амбулаторного скрининга и мониторинга достаточно использовать значения СКФ по расчетным формулам (рСКФ), основанным на определении концентрации креатинина сыворотки (Pcr), пола, возраста и расы больного. Международные и национальные рекомендации сводятся к тому, что определение Pcr не может заменить оценку СКФ и должно сопровождаться соответствующим расчетом СКФ. СКФ необходимо контролировать не менее 1 раза в год у пациентов с ДН 1–2 стадии, 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.

Дифференциальная диагностика при стойкой протеинурии

Консультация нефролога оправданна во всех случаях впервые выявленной протеинурии у больных СД любого типа, поскольку не все случаи протеинурии у больных СД связаны с ДН. Возможные признаки недиабетического поражения почек (показания к биопсии почки и морфологической диагностике): развитие протеинурии <5 лет от начала СД, быстрое развитие протеинурии, значительная протеинурия (А4) без снижения

СКФ <60 мл/мин, быстропрогрессирующее снижение функции почек, отсутствие ретинопатии (при СДТ1), гематурия, снижение СКФ при отсутствии протеинурии.

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. Поскольку АГ у больных СДТ1 практически всегда ассоциируется с развитием ДН, этот симптом является показателем для внепланового контроля уровня АУ. Регулярный контроль АД критичен в случае уже определенной ДН, 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 ДН и также связано с более быстрым прогрессированием болезни (Крюкова Н.Ю., Добронравов В.А., 2003). Визуализацию почек с применением рентгеноконтрастных препаратов следует выполнять по строгим показаниям из-за риска развития острого повреждения органа.

Принципы профилактики и лечения ДН

Стратегический план мероприятий определяется стадией ХБП. Профилактика базируется на своевременной оценке и коррекции факторов риска развития ДН — гипергликемии, АГ, курения, дислипидемии, ожирения. Цель консервативной терапии развившейся ДН — предупреждение развития ТПН. Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН. Наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе.

Общим принципом превентивной нефрологии является как можно более раннее обнаружение почечных осложнений СД и связанных с ними состояний, поскольку эффективность терапевтических интервенций тем выше, чем раньше назначено лечение. В этом смысле точку зрения о необходимости консультации нефролога в случае развития явной почечной дисфункции (ХБП 4–5 стадии) следует признать устаревшей. Практический опыт показывает, что совместное ведение больного ДН диабетологом и нефрологом, начиная с ранних стадий заболевания, является наиболее эффективным в отношении максимального замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления сроков развития ТПН.

Повышение АУ, стойкая протеинурия, а также снижение СКФ являются мощными факторами риска развития и прогрес-

сирования сердечно-сосудистой патологии у больных СД, поэтому параллельное решение вопросов кардиопротекции должно входить в объем лечебно-диагностических мероприятий наряду с профилактикой и терапией почечного процесса.

Изменения образа жизни

Изменения в диете должны касаться двух позиций – ограничения потребления соли и белка. Для СД характерны почечная ретенция и увеличение пула обмениваемого натрия, что является причиной АГ и снижения эффективности ряда антигипертензивных препаратов (иАПФ, БРА, БКК). Суточное потребление соли следует сократить до 3–5 г/сут. Ограничение потребления белка до 0,8 г/кг в сутки может несколько замедлить прогрессирование ДН (Pedrini M.T. et al., 1996; Andersen S. et al., 2000). Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных жиров при увеличении содержания полиненасыщенных жиров (Gross J.L. et al., 2002; Ros E. et al., 2004). Калорийность пищи должна составлять около 30–35 ккал/кг в сутки.

Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определенно показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием (Orth S.R., 2002).

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

Контроль гликемии. В любой стадии ДН необходимо добиваться индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (6,5–7,0%), что позволяет снижать риск развития и прогрессирования ДН при обоих типах СД [Reichard P et al., 1993; The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; EDIC, 2003; ADVANCE, 2008]. Уровень СКФ накладывает существенные ограничения на выбор перорального сахароснижающего препарата у пациентов с СД2Т: 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 является одним из главных принципов профилактики и лечения ДН, что приводит к снижению заболеваемости и темпов прогрессирования уже развившейся ДН [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; ADVANCE, 2008]. Целевые уровни АД у больных ДН составляют: систолическое <130 мм рт.ст. и диастолическое <80 мм рт.ст. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД <120 мм рт.ст. и диастолического АД <70 мм рт.ст. следует избегать.

Препаратами выбора при лечении АГ у больных с Д
стадии являются средства, блокирующие РААС: ин
ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и б
рецептора ангиотензина (БРА), поскольку эти лекарст
мо эффекта в отношении системного АД, обладают цел
других ренопротективных свойств (см. ниже). Эффе
этих препаратов в отношении снижения темпов прогр
ния ДН на разных ее стадиях показана в целом ряде пр
ных исследований [Lewis E.J. et al., 1993; Laffel L.M., M
Gans D.J., 1995; Bakris G.L. et al., 2000; UK Prospectiv
Study (UKPDS) Group, 1998; Lewis E.J. et al., 2001; Bre
et al., 2001; Parving H.H. et al., 2001]. Обнадеживают
варительные данные получены для алискирена (сел
ингибитора ренина). Немаловажным обстоятельством
ра данных препаратов являются и их хорошо известны
тельные эффекты в отношении сердечно-сосудистой па

Применение иАПФ и БРА должно сопровождаться
рированием концентрации калия в сыворотке крови из
гиперкалиемии вследствие подавления продукции ал
на. Это часто бывает у пациентов с СКФ <60 мл/мин
соответствующих ограничений в диете, а также на
петлевых диуретиков. Существенное снижение СК
исходной) в течение 4 нед от момента начала терапи
БРА требует ревизии ситуации, в первую очередь в от
наличия двустороннего стеноза почечных артерий (СП
целесообразно исключить при сочетании СДТ2 и АГ
чения иАПФ/БРА. АГ при ДН часто проявляет резист
к проводимой терапии, поэтому у многих пациентов н
мо проводить комбинированную терапию. При недос
коррекции АД к терапии следует добавить диуретики,
ку формирование избыточного пула натрия у пациен
является одним из основных факторов АГ и снижени
тивности иАПФ/БРА. Тиазидные диуретики/индапам
ких дозах целесообразно использовать при СКФ >50
при более низких значениях СКФ показано примене
левых диуретиков (фуросемид, торасемид). Блокато
ленных кальциевых каналов (БКК) нецелесообразно
зовать в качестве монотерапии из-за их неблагоп
влияния на гломерулярную гемодинамику, однако о
быть использованы в комбинации с иАПФ/БРА для
антигипертензивного эффекта. В качестве последни
ней терапии АГ используют бета-блокаторы, альфа-бл
(урапидил) и препараты центрального действия.

Контроль протеинурии. Выраженность АУ/прот
является интегральным показателем тяжести

ских изменений почек и одним из главных прогностических факторов. Поэтому снижение АУ/протеинурии любой степени выраженности является специальной и весьма важной задачей терапии ДН. иАПФ/БРА и алискирен, помимо системного антигипертензивного действия, обладают также рядом локальных ренопротективных эффектов как за счет торможения продукции медиаторов почечного повреждения на уровне клубочков, канальцев и интерстиция, так и за счет снижения внутриклубочковой гипертензии. Клинически эти эффекты проявляются в снижении АУ и замедлении темпов прогрессирования ДН. Назначение иАПФ/БРА полностью оправданно у больных с нормотензией, так как ренопротективное действие этих препаратов, по крайней мере отчасти, не зависит от изменений системного АД. Вместе с тем системная АГ в условиях ДН может привносить существенный вклад в формирование гломерулярной гипертензии из-за нарушения ауторегуляции афферентной артериолы. Вследствие этого максимальный ренопротективный эффект терапии иАПФ/БРА в отношении снижения АУ и темпов снижения СКФ у больных ДН и АГ следует ожидать в случае достижения целевого уровня АД.

Дозы иАПФ/БРА для достижения антипротеинурического действия существенно больше тех, которые вызывают снижение АД, поэтому титровать дозу препаратов следует, ориентируясь по уровню АУ/протеинурии, вплоть до максимальной. Наращивание дозы иАПФ/БРА, как правило, не приводит к дополнительному снижению АД, коррекцию которого следует осуществлять параллельно с помощью препаратов других групп.

Клинически эффект от назначения иАПФ 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.

Антипротеинурический эффект может быть усилен при комбинации разных классов препаратов. Так, добавление недигидропиридиновых БКК (нБКК – верапамил, дилтиазем) к иАПФ приводит к дальнейшей регрессии протеинурии на фоне благоприятных изменений почечной гемодинамики (Добронравов В.А., 2003; Bakris G.L., 1998). Комбинация иАПФ и БРА также может снижать протеинурию более значительно, чем каждый из этих препаратов в отдельности (Mogensen C.E., 2000; Jacobsen P., 2003). С учетом этих данных целесообразно использовать сочетание иАПФ/БРА + нБКК или иАПФ + БРА для попытки получения дополнительного эффекта в отно-

шении протеинурии (АУ А3–А4). Есть данные об эффективности сочетания алискирена и БРА. Такую сочетанную терапию необходимо проводить под строгим контролем калия сыворотки крови во избежание гиперкалиемии. Коррекция дислипопротеидемии может способствовать снижению протеинурии, темпов падения СКФ, уменьшению сосудистых событий (Fried L.F. et al., 2001; Collins R. et al., 2003). Целью гиполипидемической терапии при СД является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ESCEASD Guidelines, 2007; KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD, 2012). Статины или их комбинация с эзетимибом являются лечением выбора, снижают общий холестерин (ОХ), триглицериды и несколько повышают 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 ДН сам по себе может способствовать улучшению или стабилизации липидных нарушений (Ravid M. et al., 1995; Добронравов В.А., 2002).

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

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

Глава 8

Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии

В.В. Фомин, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина, М.Л. Буланова, М.М. Батюшин

Синонимы

Гипертонический нефроангиосклероз, гипертоническая нефропатия.

Определение

Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии, подразумевающее нарастающие нарушения внутрипочечной гемодинамики, сопровождаемое глобальным фиброзом структур почечной ткани (в первую очередь клубочковых артериол), клинически характеризуется постепенным увеличением экскреции альбумина с мочой и ухудшением функции почек, прежде всего стойким снижением СКФ и гиперкреатининемией.

Согласно общепринятым рекомендациям (European Society of Hypertension, 2013, KDIGO, 2012; РМОАГ, 2010) основными признаками гипертонического поражения почек как одного из вариантов вовлечения органов-мишеней считают микроальбуминурию (МАУ) и умеренное повышение сывороточного уровня креатинина. Значения экскреции альбумина с мочой, составляющие 30–300 мг/сут или отношение альбумин/креатинин — 30–300 мг/г, а также снижение СКФ до 30–60 мл/мин/1,73 м² у больных эссенциальной артериальной гипертензией рассматривают как бессимптомные органные поражения (табл. 8-1). В настоящее время можно констатировать тенденцию к снижению нижней границы экскреции альбумина с мочой, интерпретируемой как «повышенная альбуминурия», с 10 до 29 мг/г (HOHP, 2012), в международных рекомендациях значение альбуминурии <30 мг/сут обозначается как нормальное, переходящее в слегка повышенное (KDIGO, 2013). В качестве «установленной болезни почек», применяе-

мого в стратификации сердечно-сосудистого риска, называют снижение СКФ <30 мл/мин на 1,73 м² (European Society of Hypertension, 2013).

В качестве отдельного почечного маркера поражения органов-мишеней называют также снижение расчетной СКФ <60 мл/мин на 1,73 м².

Таблица 8-1. Определение гипертонического поражения почек (European Society of Hypertension, 2013)

Бессимптомные органные поражения	
МАУ	30–300 мг/сут
Отношение альбумин/креатинин мочи	30–300 мг/г
СКФ	30–60 мл/мин/1,73 м²
Установленные болезни сердечно-сосудистой системы или почек	
Протеинурия	>300 мг/сут
СКФ	<30 мл/мин/1,73 м²

Примечание. В рекомендациях РМОАГ (2010) сохранилось выделение поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний и в качестве критерия почечной дисфункции используется гиперкреатининемия созвучно ранее существовавшим рекомендациям ESH (2007).

Эпидемиология

Несмотря на большое число доступных в настоящее время высокоэффективных антигипертензивных препаратов, применяемых в том числе в комбинациях, и обоснованные результатами крупных контролируемых исследований четкие стратегии профилактики поражения органов-мишеней, гипертоническая нефропатия остается одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности в развитых странах. Гипертоническое поражение почек лежит в основе не менее 25% общего числа случаев начала программного ГД; по данным анализа некоторых национальных регистров, у пациентов с ХПН вклад гипертонического нефроангиосклероза в структуру ее причин может достигать 45%.

Признаки поражения почек, обусловленного эссенциальной артериальной гипертензией, регистрируют каждый год в среднем у 1 из 13 пациентов, наблюдающихся амбулаторно, таким образом ежегодная частота возникновения клинически очевидного гипертонического нефроангиосклероза приближается к 10%.

Одна из наиболее характерных эпидемиологических гипертонической нефропатии — очень высокая

ния ее с другими вариантами поражения органов-мишеней (ГЛЖ, атеросклеротическое поражение сонных артерий) и осложнениями артериальной гипертензии — хронической сердечной недостаточностью, мозговыми инсультами и транзиторными ишемическими атаками, ИБС, в том числе острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, отличающимися у данной категории больных особенно неблагоприятным течением. Кроме того, гипертоническое поражение почек значительно чаще констатируют при сочетании эссенциальной артериальной гипертензии с другими сердечно-сосудистыми факторами риска (ожирение, СД 2 типа, нарушения обмена липопротеидов), но особенно — при метаболическом синдроме.

Естественную модель ускоренного развития и прогрессирования гипертонического нефроангиосклероза представляют афроамериканцы. Признаки гипертонического поражения почек, как и собственно формирование эссенциальной артериальной гипертензии, у них наблюдают на 10–15 лет раньше, чем у белых; МАУ может очень быстро смениться протеинурией, иногда достигающей уровня нефротической (>3 г/сут), в дальнейшем регистрируют стойкое снижение СКФ, вплоть до величин, соответствующих терминальной почечной недостаточности. Гипертоническая нефропатия у афроамериканцев зачастую развивается раньше, чем происходит клинически явное вовлечение других органов-мишеней, таким образом приобретая статус ведущей причины, определяющей рост потребности в ЗПТ в США.

Данные, описывающие частоту ранних стадий гипертонического поражения почек, очевидно, преуменьшают распространенность этого заболевания. Изучение эпидемиологии доклинического этапа гипертонического поражения почек (особенно нарушений локально-почечной гемодинамики, предшествующих МАУ) затруднено в связи с необходимостью применения специальных методов обследования (например, ультразвуковой допплерографии с острыми фармакологическими пробами, в частности каптоприловой), чувствительность и специфичность которых при использовании в популяционных исследованиях требуют специального уточнения.

Профилактика

Основной способ профилактики гипертонического поражения почек — достижение и поддержание целевых величин систолического и диастолического АД: в общей популяции <140 и 90 мм рт.ст., при наличии МАУ, протеинурии и/или стойкой гиперкреатининемии <130 и 90 мм рт.ст. У подавляющего большинства пациентов, страдающих эссенциальной артериальной

гипертензией, контроль АД возможен только с помощью комбинированной антигипертензивной терапии. Представители как минимум двух классов антигипертензивных препаратов (в том числе и в составе фиксированных комбинированных лекарственных форм) используются уже на первом этапе лечения. Начало с монотерапии с попыткой достижения максимальной дозы одного препарата, как правило, неприемлемо, поскольку не позволяет добиться большего снижения АД, но при этом сопряжено со значительным повышением риска нежелательных явлений, в том числе угрожающих жизни и/или значительно снижающих переносимость лечения. Если систолическое АД составляет >160 мм рт.ст. и/или величины АД превосходят целевые более чем на 20/10 мм рт.ст., абсолютно показана комбинированная антигипертензивная терапия.

Принято считать, что снижение АД до целевых значений имеет большее значение с точки зрения предупреждения поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертензии, чем выбор конкретного класса антигипертензивных препаратов. В отношении профилактики гипертонической нефропатии тем не менее принципиальное значение имеет включение в схему антигипертензивной терапии иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые следует особенно настойчиво назначать всем больным МАУ, протеинурией, гиперкреатининемией, а также СД 2 типа. Необходимо еще раз подчеркнуть, что реального снижения риска гипертонического поражения почек можно добиться только с помощью комбинированной антигипертензивной терапии.

Наряду с собственно нормализацией АД заметную роль в профилактике гипертонического поражения почек играет также борьба с другими сердечно-сосудистыми факторами риска — курением, ожирением, нарушением обмена липопротеидов, инсулинорезистентностью и СД 2 типа, в качестве первоочередной мишени повреждающего действия которых выступает эндотелий, в том числе гломерулярный. Обоснованно также максимально достижимое ограничение потребления поваренной соли, при котором удается повысить эффективность некоторых классов антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II).

Скрининг

Регулярный (не менее 1 раза в год) скрининг признаков гипертонического поражения почек следует проводить у всех больных эссенциальной артериальной гипертензией. Определение МАУ качественным и, по возможности, коли-

чественным методом, исследование ККСК, дополняемое расчетом СКФ общепринятыми методами (формула CKD-Epi, а также Кокрофта–Голта, MDRD), необходимы также у каждого пациента с впервые выявленной эссенциальной артериальной гипертензией еще до начала подбора антигипертензивной терапии.

Первоочередным объектом поиска проявлений гипертонической нефропатии становятся больные с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска:

- артериальная гипертензия II–III степени, особенно сочетающаяся с двумя и более сердечно-сосудистыми факторами риска (ожирение, нарушение обмена липопротеидов, курение);
- артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома;
- изолированная систолическая артериальная гипертензия, особенно ассоциированная с повышением пульсового АД;
- артериальная гипертензия с доказанным поражением органов-мишеней (ГЛЖ, выявленная при ЭКГ с использованием индексов Соколова–Лайона или индекса Корнелла, ЭхоКГ с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка, атеросклеротическое поражение сонных артерий, констатированное при ультразвуковой допплерографии сонных артерий);
- артериальная гипертензия с клинически очевидными осложнениями (ассоциированными клиническими состояниями): хронической сердечной недостаточностью; ИБС (в том числе с острым коронарным синдромом и/или инфарктом миокарда, и/или эпизодом вмешательства на коронарных артериях); поражением аорты (аневризма, в том числе расслаивающая), периферических артерий (синдром перемежающейся хромоты); цереброваскулярными заболеваниями (ишемическим или геморрагическим мозговым инсультом, транзиторной ишемической атакой); гипертонической ретинопатией (кровоизлияние или экссудаты на глазном дне, отек диска зрительного нерва);
- артериальная гипертензия II–III степени, сочетающаяся с СД 2 типа любой продолжительности (следует иметь в виду, что длительное его существование указывает на высокую вероятность развития диабетической нефропатии, проявляющейся, как и гипертоническое поражение почек, МАУ, в дальнейшем — протеинурией и почечной недостаточностью).

Специальное обследование, направленное на выявление гипертонического поражения почек, необходимо также всем

пациентам, длительно страдающим эссенциальной артериальной гипертензией, особенно не получающим адекватной антигипертензивной терапии.

Скрининг признаков поражения почек при эссенциальной артериальной гипертензии включает:

- определение МАУ качественным (тест-полоски) и, при возможности, количественным (иммунонефелометрия) методом;
- определение ККСК;
- расчет СКФ по формулам Кокрофта–Голта, MDRD или CKD-Epi.

Этиология

Формирование гипертонического поражения почек подчиняется общим закономерностям, известным в отношении становления эссенциальной артериальной гипертензии и вовлечения ее органов-мишеней. Очевидно, что единой причины развития эссенциальной артериальной гипертензии и ее органных поражений выделить не удастся, тем более что присутствие потенциальных этиологических факторов далеко не всегда сопровождается стойким повышением АД. Именно поэтому в отношении эссенциальной артериальной гипертензии и ее осложнений, в том числе гипертонической нефропатии, более рационально обсуждать не этиологические факторы, а факторы риска.

Общеизвестно, что эссенциальная артериальная гипертензия чаще возникает у пациентов с соответствующими особенностями семейного анамнеза. Идентифицирован ряд генных полиморфизмов, вероятно, играющих определенную роль в формировании предрасположенности к артериальной гипертензии, однако четко подтвердить их этиологическое значение пока не удалось. Очевидно, что гипертоническая нефропатия не является моногенным заболеванием.

У подростков, родители которых страдали эссенциальной артериальной гипертензией, констатируют достоверное по сравнению с пациентами без отягощенного семейного анамнеза снижение почечного функционального резерва, отмечаемое еще при нормальных АД и креатининемии. Приведенные данные принято объяснять с позиции феномена так называемой абсолютной олигонефронии, которую рассматривают среди ключевых факторов риска эссенциальной артериальной гипертензии в общей популяции.

Абсолютной олигонефронией называют снижение числа функционирующих нефронов в сопоставлении его с площадью поверхности тела, наблюдаемое особенно часто у родившихся с дефицитом массы тела и у афроамериканцев. Абсолютная

олигонефрония характеризуется врожденной тенденцией к снижению почечного функционального резерва и большей уязвимостью почечной ткани (как в функциональном, так и в морфологическом выражении) к повреждающим воздействиям.

Наряду с собственно стойким повышением АД прогрессированию гипертонического поражения почек способствуют сочетающиеся с эссенциальной артериальной гипертензией сердечно-сосудистые факторы риска, прежде всего курение и ожирение, усугубляющие нарушения внутрипочечной гемодинамики с развитием так называемой относительной олигонефронии.

Одним из ведущих внешнесредовых факторов, способствующих формированию эссенциальной артериальной гипертензии и связанному с ней поражению органов-мишеней, признано избыточное потребление поваренной соли. Неоднократно продемонстрировано, в том числе и в контролируемых исследованиях, что снижение количества поваренной соли в пище способствует снижению повышенного АД, в том числе и у пожилых пациентов.

Патогенез

Одним из инициальных звеньев патогенеза гипертонической нефропатии признана трансмиссия повышенного системного АД, прежде всего систолического, на капилляры почечного клубочка, вследствие которой возрастает гемодинамическая нагрузка на эндотелиоциты (так называемый феномен напряжения сдвига — shear stress), приводящая к нарушению их формы, межклеточных взаимоотношений и в итоге к формированию эндотелиальной дисфункции. При эссенциальной артериальной гипертензии генерализованная дисфункция служит центральным механизмом поражения органов-мишеней; локально-почечная составляющая ее играет определяющую роль в становлении гипертонического нефроангиосклероза.

Наряду с собственно повышенным АД дисфункцию эндотелиоцитов почечного клубочка индуцируют многие вазоактивные молекулы, прежде всего ангиотензин II, провоцируемый которым стойкий спазм приносящей и выносящей артериолы клубочка приводит также к уменьшению кровоснабжения структур почечного тубулоинтерстиция, гипоперфузия которых сопровождается активацией его фибротической трансформации. Продуцируемые эндотелием факторы роста, медиаторы вазоконстрикции, тканевого фиброза и эндотелийзависимого звена гемостаза определяют нарастающий глобальный нефроангиосклероз, важной составной частью которого становится персистирующий спазм внутрипочечных артерий и артериол,

дополняемый приобретением сосудистыми гладкомышечными клетками способности к пролиферации и гиалинозом стенок сосудов.

Дисфункция эндотелиоцитов как компонент патогенеза гипертонического поражения почек складывается из нескольких компонентов:

- усиление продукции молекул, провоцирующих стойкий вазоспазм с последующими ишемизацией и фиброзом структур почечной ткани (ангиотензин II, эндотелин 1);
- угнетение эндотелийзависимых систем, регулирующих процесс вазодилатации, — снижение интенсивности синтеза эндотелиоцитами NO за счет депрессии эндотелиальной NO-синтазы, уменьшение сродства эндотелиоцитов к NO;
- активация экспрессии факторов фиброгенеза (ТФР-β);
- индукция экспрессии почечными эндотелиоцитами маркёров эндотелийзависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа 1) с последующим усилением локально-почечного тромбогенеза.

Следует подчеркнуть, что локально-почечную дисфункцию эндотелия провоцируют также многие сердечно-сосудистые факторы риска, «окружающие» эссенциальную артериальную гипертензию, — избыток инсулина, глюкозы и конечных продуктов гликозилирования, продуцируемых пулом адипоцитов бурой жировой ткани, лептин, разобщающие белки типов 1 и 2, ИЛ-6 и ФНО-α, свободные кислородные радикалы и перекиси, образование которых особенно возрастает у курильщиков.

Формирующееся гипертоническое поражение почек часто сочетается с хроническими нефропатиями обменной природы (см. «Диабетическая нефропатия», «Уратная нефропатия»), нередко наблюдаемыми при эссенциальной артериальной гипертензии, с последствиями неконтролируемого приема ненаркотических анальгетиков и НПВП — анальгетической, НПВП-индуцированной нефропатией (см. «Тубулоинтерстициальный нефрит»), а также с хроническим пиелонефритом (см. «Острый и хронический пиелонефрит») и мочекаменной болезнью.

Диагностика

Анамнез и физическое обследование

Диагноз гипертонического поражения основывается на данных анамнеза, в том числе наследственного: характерна продолжительно существующая эссенциальная артериальная гипертензия, не вполне адекватно леченная и часто сочетающаяся с другими сердечно-сосудистыми факторами риска. Типично наличие других вариантов вовлечения органов-мишеней — ГЛЖ, атеросклеротического поражения сонных артерий, кото-

рое уже при наличии МАУ бывает достоверно более выраженным. Нередко к моменту дебюта проявлений гипертонического поражения почек пациент уже переносит сердечно-сосудистые осложнения, в том числе повторные. Принципиально важно убедиться в отсутствии ХБП, в том числе и наблюдавшейся в детском возрасте.

Лабораторные исследования

МАУ определяют с помощью тест-полосок в свежесобранной порции утренней мочи; количественный метод (иммунонефелометрия) отличается большей точностью, для его применения требуется моча, собранная пациентом в течение 24 ч. Рутинными методами, используемыми для обнаружения белка в моче (сульфосалициловый, пирогаллоловый), МАУ зарегистрировать не удается. МАУ не только указывает на наличие гипертонического поражения почек, но и, отражая глобальную эндотелиальную дисфункцию, рассматривается как интегральный маркёр высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 8-2).

Таблица 8-2. Диагностическое значение микроальбуминурии

Диагностическое значение	Группы пациентов
Признак поражения почек*	Эссенциальная артериальная гипертензия. Сахарный диабет 1 и 2 типа. Абдоминальное ожирение (в том числе в составе метаболического синдрома)
Маркёр высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных	Общая популяция (в том числе нормотензивные). Сердечно-сосудистые заболевания (в том числе инфаркт миокарда и мозговой инсульт)

*Одновременно указывает на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Протеинурия при эссенциальной артериальной гипертензии редко превосходит 1 г/сут, исключение составляют случаи болезни у афроамериканцев. Изменения мочевого осадка, особенно гематурия и лейкоцитурия, не могут быть расценены как признаки гипертонической нефропатии, но не опровергают ее наличия. У многих пациентов с гипертоническим поражением почек констатируют снижение относительной плотности мочи, подтверждаемое результатами пробы Зимницкого, особенно если у них наблюдают гиперурикемию.

Гиперкреатининемия при гипертоническом поражении почек чаще умеренная, ее величину удается стабилизи-

ровать назначением антигипертензивных препаратов, прежде всего иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Быстропрогрессирующая почечная недостаточность не может быть объяснена собственно гипертонической нефропатией. Гиперкалиемию наблюдают только при очень выраженном (<30 мл/мин) снижении СКФ или при сочетании гипертонического поражения почек с атеросклеротическим стенозом почечных артерий (см. «Ишемическая болезнь почек»), анальгетической нефропатией (см. «Тубулоинтерстициальный нефрит»).

Инструментальные исследования

УЗИ и другие визуализирующие методы в диагностике гипертонического поражения почек малоинформативны, но позволяют отвергнуть другие почечные заболевания, проявляющиеся стойким повышением АД и гиперкреатининемией [мочекаменная болезнь, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (ПКБП) взрослых]. Ультразвуковая допплерография почечных сосудов выявляет стенозирующее поражение почечных артерий, указывающее на сочетание гипертонической нефропатии с ИБП. Кроме того, нарушения внутрипочечной гемодинамики, иногда усугубляющиеся в острой пробе с каптоприлом, удается констатировать и у пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией без МАУ и гиперкреатининемию. Таким образом, ультразвуковая допплерография почечных сосудов с острыми фармакологическими пробами может претендовать на роль метода, позволяющего обнаружить раннюю стадию гипертонического поражения почек, еще не проявляющуюся МАУ и гиперкреатининемию. Вместе с тем диагностическое значение ультразвуковой допплерографии почечных сосудов при эссенциальной артериальной гипертензии требует дальнейшего уточнения.

Биопсия почки при эссенциальной артериальной гипертензии нецелесообразна.

Автоматическое суточное мониторирование АД нередко выявляет нарушения циркадного ритма АД, отличающиеся недостаточным его снижением или дальнейшим повышением ночью.

Принципиально важной задачей обследования пациента с гипертоническим поражением почек становится уточнение наличия поражения других органов-мишеней. Всем больным гипертонической нефропатией необходимы ЭхоКГ и ультразвуковая допплерография сонных артерий.

Детальное описание риска осложнений эссенциальной артериальной гипертензии подразумевает обязательное определе-

ние параметров, описывающих углеводный и липидный обмен, измерение окружности талии и расчет индекса массы тела, уточнение наличия никотиновой зависимости.

Дифференциальная диагностика

Диагноз гипертонической нефропатии должен основываться на тщательном исключении других хронических заболеваний почек. Следует иметь в виду, что гипертоническое поражение почек может сочетаться с ИБП, мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом, диабетической, уратной и анальгетической нефропатией. Изменения мочевого осадка, быстрый темп нарастания почечной недостаточности, в том числе под действием антигипертензивных препаратов, наряду с особенностями анамнеза позволяют отделить чистый гипертонический нефроангиосклероз от случаев ассоциации его с другими хроническими нефропатиями, тактика ведения которых иногда радикально отличается от принятой в отношении гипертонического поражения почек. Необходимо подчеркнуть опасность гипердиагностики гипертонического поражения почек при не вполне типичных изменениях мочи: в подобных ситуациях часто оказываются нераспознанными другие хронические почечные заболевания, в том числе ХГН и аутосомно-доминантная ПКБП взрослых. Отличить гипертоническую нефропатию от гипертонической формы ХГН практически невозможно, хотя при последней чаще наблюдают эритроцитурию и экскреция белков может быть более выраженной. Биопсия почки в подобных случаях нецелесообразна, поскольку лечение и гипертонической нефропатии, и гипертонической формы ХГН ограничивается главным образом рациональной антигипертензивной терапией.

Лечение

Цели лечения

Основная цель лечения гипертонического поражения почек — предупреждение терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, достигаемое за счет антигипертензивной терапии.

Достижение и поддержание целевого (<130 и 80 мм рт.ст.) АД принципиально важно уже на этапе МАУ; при гиперкреатининемии подбор дозы антигипертензивных препаратов должен сопровождаться контролем величин креатининемии, СКФ и калиемии; резкого снижения АД следует избегать.

Медикаментозное лечение

Всем больным гипертонической нефропатией показана комбинированная антигипертензивная терапия. Основу ее

составляют иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II; при креатининемии >2,0 мг/дл необходимо присоединение петлевого диуретика (фуросемид, торасемид). У больных МАУ и сохранной фильтрационной функцией почек иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II сочетают с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками (необходим контроль урикемии); в настоящее время одной из приоритетных комбинаций считают комбинацию иАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с длительно действующим дигидропиридиновым антагонистом кальция. Существуют фиксированные комбинированные лекарственные формы, включающие представителей данных классов антигипертензивных препаратов. Возможно присоединение недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов, особенно обоснованных при СД 2 типа и протеинурии.

При резистентной артериальной гипертензии возможно присоединение антагонистов альдостерона; перспективным инвазивным методом лечения является катетерная денервация почечных симпатических ганглиев.

Ведение больных с гипертоническим поражением почек следует осуществлять согласно стратегии профилактики в группах высокого риска. Многим пациентам необходима активная антигиперлипидемическая терапия, прежде всего статинами. Желательны нормализация массы тела, в том числе и с помощью лекарственных средств (орлистат), компенсация параметров углеводного обмена. При стойкой гиперурикемии и/или урикозурии >1000 мг/сут необходимо назначение аллопуринола. Все больные эссенциальной артериальной гипертензией с поражением почек должны отказаться от курения. При гипертонической нефропатии абсолютно показана минимизация потребления поваренной соли.

Ведение гипертонической нефропатии на стадии ХПН осуществляют по общим правилам.

Прогноз

Изолированный гипертонический нефроангиосклероз прогрессирует медленно (исключение составляют афроамериканцы): риск необратимого ухудшения функции почек может быть значительно снижен с помощью постоянной антигипертензивной терапии. Вероятность терминальной почечной недостаточности возрастает при сочетании гипертонической нефропатии с другими хроническими заболеваниями почек. Подавляющее большинство пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией с поражением почек, погибают от сердечно-сосудистых осложнений.

Глава 9

Кардиоренальные взаимоотношения

В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, В.В. Фомин, А.М. Шутов

Глава посвящена анализу накопленных к настоящему времени данных, которые определенно указывают на наличие отчетливой двусторонней связи между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе. С одной стороны, почки представляют собой мишень для действия *традиционных кардиоваскулярных факторов риска*, с другой — нарушение разнообразных функций органа связано с механизмами развития и прогрессирования изменений в сердечно-сосудистой системе.

Почки как объект действия традиционных кардиоваскулярных факторов риска

Существенное влияние на развитие и прогрессирование ренальной дисфункции в той или иной популяции может оказать ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. Наиболее интересным является то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия — одна из лидирующих причин развития ХБП в мире — является, пожалуй, наиболее изученной моделью повреждения почек на фоне системных метаболических и сосудистых изменений у больных СД, детально описана и не требует здесь специального обсуждения.

Роль АГ как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП в настоящее время также не вызывает сомнений. В США ТПН, ассоциированная с АГ, является второй по частоте причиной начала ЗПТ, а прирост

таких случаев с 1990 по 2001 г. составил 50% (United States Renal Data System. Annual Data Report, 2001). Однако не только тяжелая неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от ТПН, как это традиционно было принято считать. В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что у больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин, что соответствует 3 стадии ХБП) отмечается в 13–30% случаев. С высоким риском развития ХБП сопряжено даже «высоконормальное» артериальное давление.

В целом следует отметить, что постоянный рост заболеваемости ХБП на фоне СД и АГ в последние четыре декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции больных, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с системной сосудистой патологией, прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе в число новых случаев ЗПТ иной ренальной патологии (United States Renal Data System. Annual Data Report, 2011).

Мужской пол. В настоящее время не осталось никаких сомнений в том, что существуют отчетливые гендерные различия в отношении АГ, распространенности ряда заболеваний почек, течения ХБП и состава больных, получающих ЗПТ. Суммарные данные известных клинических и экспериментальных разработок однозначно свидетельствуют о более быстрых темпах прогрессирования ХБП у мужчин.

Ожирение является независимым фактором риска развития дисфункции почек в общей популяции. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией в нефроне. Возможно, этим и объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела и СКФ, выявляемой в эпидемиологических исследованиях. Лечебные меры, направленные на снижение массы тела, приводят к нормализации СКФ.

Дислипопротеидемия. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого заболевания почек, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению их функции. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипопротеидемией и функциональным состоянием почек у пациентов без первичной патологии этого органа. Эпидемиологические исследования показали, что гиперхолесте-

ринемия, гипертриглицеридемия и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности являются независимыми предикторами снижения функции почек в популяции условно здоровых людей.

Метаболический синдром. Вероятность развития ХБП существенно возрастает у пациентов с признаками метаболического синдрома. Распространенность снижения СКФ <60 мл/мин в общей популяции увеличивается почти десятикратно (с 0,9 до 9,2%), а распространенность альбуминурии — в 4 раза (с 4,9 до 20,1%) при наличии всех пяти признаков метаболического синдрома в сравнении с наличием только одного признака.

Табакокурение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение — дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления альбуминурии, действующий независимо от половой принадлежности. Наиболее ярко негативный эффект курения проявляется у пациентов с АГ.

Таким образом, классические сердечно-сосудистые факторы риска одновременно являются и факторами риска возникновения ХБП. В связи с этим актуальной проблемой на сегодняшний день является первичная профилактика ХБП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сама постановка такого вопроса не вызывает особых возражений ни у нефрологов, ни у кардиологов, так как полностью совпадает с классическими представлениями врача о почке как органе-мишени, по крайней мере, при АГ и другой сосудистой патологии.

Вместе с тем почки не только являются органом-мишенью жертвой обстоятельств, но и играют активную роль в сердечно-сосудистом континууме.

Дисфункция почек и сердечно-сосудистые риски

Наиболее ярко связь между дисфункцией почек и сердечно-сосудистыми осложнениями проявляется у больных на ЗПТ вследствие полной утраты функции органа: почти 45% летальных исходов на диализе обусловлены сердечно-сосудистой патологией, причем 20% из них представлены острыми коронарными синдромами. В результате риск сердечно-сосудистой смерти у диализных больных в десятки раз выше общепопуляционного, что, очевидно, указывает на резкое ускорение процессов сосудистого повреждения у пациентов, получающих ЗПТ (рис. 9-1).

Высокая распространенность кардиоваскулярных заболеваний у больных ХБП 5 стадии привлекла внимание к проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных с ранними стадиями ХБП, когда уровень креатинина в сыворотке крови

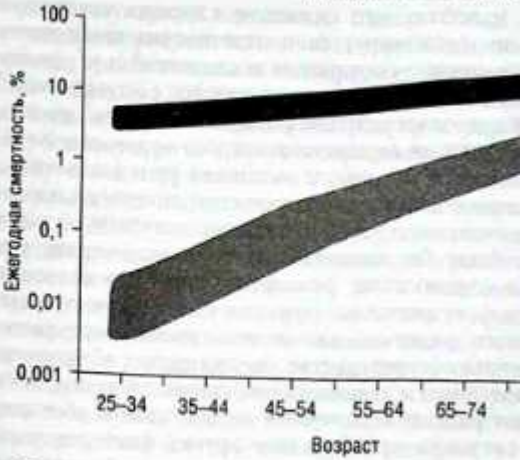


Рис. 9-1. Соотношение сердечно-сосудистой смертности в (серая полоска) и у больных на диализе (черная полоска) растных группах

нормален или только незначительно повышен. мальная или умеренно снижена. В крупных по исследованиях установлен существенный рост лярной заболеваемости и смертности у пациенто дисфункцией:

- 65 лет и старше – умеренное снижение ф сопровождалось увеличением распространен леваемости АГ (с 36 до 55%), ИБС (с 13 до 26 недостаточностью (с 3 до 8%) (Cardiovascula
- 45–64 года – наличие ХБП ассоциировалос ем распространенности ИБС (с 4,4 до 1,0%), лярных заболеваний (с 4,4 до 1%), СД (с 13 (the Atherosclerosis Risk in Communities)]:
- от 50 до 75 лет – увеличение риска сердеч смертности составляет 26% на каждые 5 м ния СКФ или почти двукратное увеличен при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин Hoorn);
- значительное увеличение распространенн риска развития кардиоваскулярной патоло чин, так и у женщин при снижении СКФ и уровня креатинина (Swiss Cohort Study on A Lung Diseases in Adult).

Кроме того, известно, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин ассоциируется с отчетливым увеличением нежелательных сердечно-сосудистых последствий и ухудшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с эссенциальной гипертензией. Кардиоваскулярные риски и ближайший прогноз у больных с различными вариантами острого коронарного синдрома также зависят от исходного состояния функции почек.

Распространенность сердечно-сосудистой патологии и заболеваемость в популяции почечных больных значительно выше, чем это можно было бы ожидать исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Это позволяет расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития изменений сердечно-сосудистой системы. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и обеспечивают в такой ситуации преобладание других факторов риска атерогенеза, называемых нетрадиционными: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и пр.

Альбуминурия/протеинурия считается одним из важнейших предикторов прогрессирования ХБП. Повышение мочевой экскреции альбумина (альбуминурия) является наиболее ранним признаком поражения проксимального нефрона при некоторых заболеваниях, которые в конечном итоге могут привести к ТПН, эссенциальной АГ и СД задолго до снижения СКФ и появления протеинурии.

Показано, что наличие протеинурии в сочетании или без сочетания со снижением СКФ существенно увеличивает летальность у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. По данным крупных многоцентровых исследований, оказалось, что альбуминурия выявляется у 20–30% пациентов с АГ (PREVEND, LIFE), у 25–40% пациентов с СД 1 или 2 типа (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5–7% в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB). Развитие альбуминурии связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома и табакокурением. Альбуминурия является отчетливым предиктором развития АГ и СД. Наконец, опубликованные в 2011 г. данные объединенного анализа 10 исследований, включивших 267 275 больных, отчетливо показали увеличение рисков общей и сердечно-сосудистой смертности по мере увеличения уровня альбуминурии и снижения СКФ.

Воспаление. В настоящее время С-реактивный белок (СРБ), рассматривают как важный фактор, способствующий развитию

кардиоваскулярной патологии. Вместе с тем СРБ считается и ранним маркёром почечной дисфункции, а более высокий уровень этой молекулы ассоциируется с меньшими величинами СКФ у больных ХБП. В то же время воспалительные реакции, особенно в тубулоинтерстициальном пространстве почек, играют решающую роль в прогрессировании ХБП, даже у больных неиммунными нефропатиями.

Анемия. Как предиктор развития гипертрофии левого желудочка и ИБС ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что, в свою очередь, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, в котором застойная сердечная недостаточность, ХБП и анемия усугубляют друг друга.

Гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве потенциального фактора риска развития атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта в общей популяции благодаря выраженным токсическим эффектам эндотелия. В то же время результаты ряда исследований показали, что усугубление тяжести ХБП ассоциируется с нарастанием распространенности гипергомоцистеинемии. Кроме того, есть основания полагать, что гипергомоцистеинемия сама по себе может вызывать гломерулярные и тубулярные повреждения.

Описание отдельных звеньев порочной цепи, определяющей неразрывные патогенетические взаимосвязи повреждений почек с сердечно-сосудистой системой, можно было бы продолжать и далее. В данном контексте стоит упомянуть активацию внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, гиперурикемию, натрийуретические факторы разного происхождения и др.

Основные представления о кардиоренальных взаимоотношениях сегодня могут быть сформулированы следующим образом.

- Хроническая болезнь почек и наиболее распространенные заболевания сердечно-сосудистой системы имеют общие факторы риска.
- Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют повышенный риск развития дисфункции почек.
- Дисфункция почек сама по себе является важным фактором риска развития кардиоваскулярных нарушений.

- Сочетание дисфункции почек и сердечно-сосудистой системы ассоциируется с отчетливым увеличением рисков неблагоприятных исходов.
- Ассоциация почечного и сердечно-сосудистого поражения во многом определяет уменьшение продолжительности активной жизни представителей общей популяции, стойкую утрату ими трудоспособности и увеличение затрат на здравоохранение.

Систематизация представлений о кардиоренальных взаимоотношениях: кардиоренальный синдром и кардиоренальный континуум

Для систематизации патофизиологических представлений о кардиоренальных взаимоотношениях предложено два подхода, которые связаны с понятиями *кардиоренального синдрома* (КРС) и *кардиоренального континуума* (КРК).

Под **КРС** понимают сочетанное поражение сердца и почек, возникшее в результате того, что исходная острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой либо хронической дисфункции другого. Следует подчеркнуть, что представления о КРС патофизиологически базируются в основном на гемодинамических факторах и тесных связях обеих систем на уровне нейрогуморальной регуляции кровообращения. Выделяют пять типов КРС (табл. 9-1).

КРС 1-го типа. Острое снижение функции почек наблюдается у 25–45% больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является независимым предиктором летальности. Частота КРС 1-го типа при декомпенсации ХСН во многом зависит от критериев диагностики. Так, среди 118 465 больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, 63,6% имели почечную дисфункцию (СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2).

КРС 2-го типа. Сочетание ХСН и ХБП наблюдается у каждого третьего больного ХСН. Снижение СКФ на каждые 10 мл/мин приводит к увеличению смертности больных ХСН на 7%. Нарушения гемодинамики могут негативно влиять на функцию почек, но длительное стабильное снижение функции свидетельствует о развитии почечного фиброза.

КРС 3-го типа. Развитие острого повреждения почек приводит к задержке воды и натрия, токсемии, нейрогуморальной активации, что может вести к острой дисфункции сердца. Хорошо известно развитие отека легких при избыточном введении жидкости больным с ОПП, при этом далеко не всегда у них

Таблица 9-1. Классификация кардиоренального синдрома (Ronco C., 2008)

Тип	Название типа	Патогенез	Основные факторы
1	Острый кардиоренальный синдром	Острое нарушение сердечной функции (острая СН), ведущее к острому повреждению почек (острой почечной недостаточности)	Гемодинамика. Нейрогуморальная активация. Экзогенные влияния, включая лекарства. Иммуноопосредованное повреждение
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, ведущая к развитию дисфункции почек	Низкий сердечный выброс. Хроническая гипоперфузия почек. Субклиническое воспаление. Эндотелиальная дисфункция. Ускорение атеросклероза
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек), ведущее к развитию острой сердечной недостаточности	Увеличение ОЦК. Снижение СКФ. Вазоконстрикция из-за нейрогуморальной активации. Нарушения коагуляции, КОС, дисэлектролитемия
4	Хронический ренокардиальный синдром	ХБП, ведущая к ухудшению функции сердца (ГЛЖ, диастолическая дисфункция) и развитию сердечно-сосудистых осложнений	Факторы риска первичной нефропатии. Перегрузка Na и водой. Анемия. Уремические токсины. Нарушения обмена Ca-P. Хроническое воспаление. Окисление

наблюдается олигурия. Гипергидратация с дисфункцией сердца является одним из показаний к ЗПТ с проведением адекватной клинической ситуации ультрафильтрации.

КРС 4-го типа. Больные ХБП имеют высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск с развитием патологии сердца и сосудов и ХСН. Смертность больных ХБП в 10 раз выше, чем в аналогичной популяции без ХБП. При этом чем тяжелей ХБП, тем выше сердечно-сосудистая смертность. Значение имеет не только степень снижения СКФ, но и выраженность протеинурии, что нашло отражение в современных классификациях ХБП и стратификации сердечно-сосудистого риска у этой категории больных. Если не брать во внимание протеинурию, то риск сердечно-сосудистой смертности существенно увеличивается при снижении СКФ <45 мл/мин на 1,73 м^2. Таким образом, больные, по крайней мере со стадиями 3б–5, ХБП по степени сердечно-сосудистого риска приравнены к больным ИБС. Это важно с практической точки зрения, так как больным ХБП необходима не только нефропротективная, но и кардиопротективная терапия, в задачи которой входит и предупреждение развития 4-го типа кардиоренального синдрома.

КРС 5-го типа. Несмотря на большое число возможных причин развития, эпидемиология КРС 5-го типа не изучена. Системные инфекции, аутоиммунные заболевания, амилоидоз могут приводить к одновременному поражению и почек, и сердца. Если в число причин добавить АГ и СД и учитывать больных с ранними стадиями ХСН и минимальной альбуминурией (в Рекомендациях НОНР оптимальной признана альбуминурия <10 мг/сут), то можно утверждать, что только в России десятки миллионов больных страдают от КРС 5-го типа. По сути, выделение 5-го типа КРС — это результат невозможности четкого разграничения у многих больных первичного фактора развития КРС [дисфункции почек (КРС 4-го типа) или сердца (КРС 2-го типа)], тем самым привнося неопределенность в использование этого понятия на практике.

В основе понятия КРС лежат традиционные представления, основанные главным образом на гемодинамических механизмах, которые дают представление только о части общей картины патофизиологии взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек. Вместе с тем гемодинамические причины не могут объяснить все многообразие и сложность взаимосвязи сердечно-сосудистой и почечной системы. В кардиоренальные взаимоотношения вовлечены многие другие факторы, которые являются потенциальными мишенями для терапевтических

интервенций. В рамках КРС не учитываются отчетливо выр женные двусторонние связи между почками и сердцем, котор рассматриваются в основном как органы-мишени гемодин мических пертурбаций. На практике это может приводи к неопределенности в выборе правильной терапии, поскольз зачастую невозможно определить, патология какого орга была первичным событием. Существенные нарушения гемод намики, как правило, связаны с клинически выраженной ди функцией обоих органов. Вместе с тем субклинические стади поражения почек и сердечно-сосудистой системы как наибол выгодные мишени для превентивных мероприятий в основно выходят за рамки понятия КРС.

Кроме того, фокусирование только на снижении глобальны функций сердца и почек (сердечной и почечной недостаточн сти) не охватывает всего многообразия проявлений патологич ских изменений в этих органах, которые имеют немаловажн патофизиологическое и клиническое значение: ускоренно развития атеросклероза и артериосклероза, ремоделирован миокарда, нарушений ритма, острых коронарных синдромо интерстициального фиброза миокарда и почек, альбуминури и нарушения тубулярных функций и др.

Важно понимать, что снижение СКФ и альбуминурия явл ются лишь маркёрами повреждения почек. Механизмы уск ренного развития и прогрессирования изменений в сердечн сосудистой системе определяются изменениями в различны компартментах органа (клубочках, сосудах, тубулоинтерст ции). В свою очередь, эти изменения определяют разно образные нарушения экскреторных и неэкскреторных фун ций почек. Снижение парциальных функций органа, в то числе метаболической функции почечных канальцев, прив дит к формированию целого ряда дополнительных (*нетради ционных) факторов риска атерогенеза* (табл. 9-2). Очевидн что выраженность снижения тех или иных функций почк определяется объемом поврежденной паренхимы органа, пре имущественной локализацией и темпами прогрессирован патологического процесса в почке. Парциальные функци почек выпадают постепенно по мере прогрессирования забо левания органа, от начального повреждения почек до ТПН сначала метаболические, затем паракринные, эндокринны и только в последнюю очередь экскреторные. Подобная после довательность объясняет, почему число нетрадиционных фа торов риска и сердечно-сосудистая заболеваемость/смертност увеличиваются по мере прогрессирования ХБП и достигаю максимума при развитии ТПН.

Таблица 9-2. Основные кардиоваскулярные факторы риска

Традиционные факторы риска	Некоторые нетрадиционные (связанные с ренальной дисфункцией) факторы риска
Возраст	Альбуминурия
Мужской пол	Активация РААС
Артериальная гипертензия	Индоксил-сульфат
Повышение ЛПНП	Ретенция натрия
Снижение ЛПВП	Lp(a)- и apo(a)-изоформы
Диабет	Ремнанты ЛП
Курение	Анемия
Малоподвижный образ жизни	Нарушения Ca^{2+}-P метаболизма
Менопауза	FGF-23/Klotho/PTH/кальцитриол
Наследственность по ССЗ	Увеличение объема внеклеточной
ГЛЖ	жидкости
	Дисэлектролитемия
	Оксидативный стресс
	Воспаление
	Белково-энергетическая недостаточность
	Тромбогенные факторы
	Дисбаланс NO/эндотелина
	Гипергомоцистеинемия/АДМА
	Продукты повышенного гликирования

Описанные недостатки представлений о кардиоренальных взаимоотношениях в рамках КРС привели к попыткам их анализа с применением системного подхода, который наиболее полно отражен в работах отечественных нефрологов. Наиболее полный анализ кардиоренальных взаимоотношений с точки зрения ремоделирования сердечно-сосудистой системы при хронической почечной патологии был проведен в работах Н.А. Мухина и соавт. В качестве связующих звеньев между двумя патологиями были представлены ренин-ангиотензин-альдостероновая система и генерализованная эндотелиальная дисфункция, определяющие дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и прогрессирование почечного фиброза — с другой.

Для объяснения механизмов взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с хроническим повреждением почек в 2005 г. отечественными авторами была предложена концепция *кардиоренального континуума*. В отличие от КРС, каждый из пяти типов которого рассматривается в качестве самостоятельного патофизиологического состояния, представления о

КРК базируются на универсальности механизмов кардиоренальных взаимоотношений. В концепции КРК многогранные взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы представлены как действующие по типу обратной связи. Функционирование обратных связей основано на двунаправленном действии факторов риска, придающих всей системе кардиоренальных отношений патогенетическую устойчивость. С одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями, с другой — активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь генератором и традиционных и нетрадиционных факторов риска, тем самым замыкая сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. В настоящее время стала очевидной генетическая основа взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек в условиях болезни. Установлено наличие 280 генов, имеющих значение в формировании кардиоренальных связей, действие которых опосредовано средовыми факторами.

Подобная взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двоякая направленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум (рис. 9-2). Очевидно, что подобный подход важен для практической медицины, так как позволяет четко формулировать цели первичной и вторичной профилактики для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, дисфункцией почек или их сочетанием.

С позиций системного подхода к анализу патогенетических взаимоотношений очевидно, что кардиоренальные и ренокардиальные синдромы можно рассматривать только как описания отдельных клинико-физиологических ситуаций, которые полностью поглощаются универсальными представлениями в рамках КРК.

Принципы превентивности и интеграции в ведении больных ХБП

В современной нефрологии достаточно четко сформулировано представление, основанное на концепции КРК. Превентивный подход в нефрологии должен быть одновременно реализован по трем основным направлениям — ренопротекция, кардиопротекция и ранняя коррекция метаболических нарушений, возникающих при развитии дисфункции почек. Уточнение механизмов патогенеза и роли факторов риска дало



Рис. 9-2. Схема кардиоренального континуума (Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., 2005)

возможность разработать вполне обоснованные схемы первичной и вторичной профилактики, позволяющие в значительной мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение хронической дисфункции почек любого происхождения, реально отдалять начало ЗПТ за счет замедления темпов прогрессирования ХБП, добиваться снижения смертности от сердечно-сосудистых причин, уменьшать количество летальных осложнений и связанных с ними расходов.

Особо следует подчеркнуть значимость кардиопротекции у почечных больных, поскольку сердечно-сосудистая заболеваемость и при первичной почечной патологии, и при развитии ХБП на фоне системных сосудистых процессов намного выше, чем в общей популяции. В результате большинство пациентов погибают задолго до развития ТПН от кардиоваскулярных причин.

Отчетливые связи между ренальной дисфункцией и сердечно-сосудистой болезнью отражены в современных классификациях ХБП и стратификации сердечно-сосудистого риска этой категории больных. Значение имеет не только степень снижения СКФ, но и выраженность альбуминурии/протеинурии. В Рекомендациях KDIGO (2013) отмечается, что все больные ХБП имеют повышенный сердечно-сосудистый риск. В Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике

Европейского общества кардиологов (2012) к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска отнесены больные с СКФ <30 мл/мин на 1,73 м². В Рекомендациях по диагностике и лечению ХБП Научного общества нефрологов России (2012) к больным очень высокого сердечно-сосудистого риска отнесены больные с СКФ <45 мл/мин на 1,73 м², остальные — к группе высокого риска.

В настоящее время очевидно, что мероприятия превентивной нефрологии, достаточно хорошо разработанные (табл. 9-3), также должны широко внедряться в практику ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 9-3. Общий план мероприятий ведения больного с сочетанием хронической болезни почек и кардиоваскулярной патологии (Смирнов А.В., 2002, с изменениями)

Общие мероприятия	Специальные мероприятия
Выявление и контроль факторов риска ХБП: традиционных; нетрадиционных. Раннее выявление больных с ренальной дисфункцией (СКФ/альбуминурия). Своевременный контроль сопутствующих заболеваний почек/МВС: инфекции; обструкция; сосудистые заболевания почек. Контроль ятрогенных причин усугубления дисфункции почек: медикаменты; Rg-контрастные вещества; нефротоксины; оперативные вмешательства	Адекватная терапия при наличии основного почечного заболевания в соответствии с принципами доказательной медицины. Диетические мероприятия: контроль потребления белка/калорий; контроль потребления NaCl. Интенсивный контроль гликемии. Адекватная коррекция АД. Снижение/ликвидация протеинурии. Лечение дислипопротеидемии. Ранняя коррекция метаболических нарушений почечной дисфункции: ацидоз; дисэлектролитемия; кальций-фосфатный метаболизм; дефицит дигидроксикальциферола; гипергомоцистеинемия. Коррекция анемии. Заместительная почечная терапия

В мероприятия по проведению скрининга сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных факторов риска должна быть включена стандартная оценка функционального состояния почек (определение СКФ, оценка протеинурии/альбуминурии), которую необходимо учитывать при планировании первичной и вторичной профилактики с учетом наличия и выраженности и кардиоваскулярной и ренальной дисфункции.

При необходимости объединения усилий всех смежных медицинских специальностей основными модераторами лечебно-профилактического процесса должны быть врачи общей практики (терапевты), кардиологи и нефрологи. В практическом аспекте на ранних стадиях ХБП ведущая роль в ведении таких больных должна, очевидно, принадлежать врачу общей практики (терапевту) и кардиологу. По мере усугубления дисфункции почек (СКФ <60 мл/мин), необходимости подготовки и проведения ЗПТ основная нагрузка ложится на плечи нефролога.

Весьма важно понимать, что превентивная нефрология и превентивная кардиология тесно перекликаются друг с другом, а одни и те же мероприятия по контролю факторов риска могут иметь двойной эффект. С одной стороны, снижение уровня протеинурии — одного из основных предикторов темпов прогрессирования ХБП — приводит не только к закономерному уменьшению риска развития ТПН, но также и к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости (RENAAL). Коррекция многих метаболических и гемодинамических изменений, закономерно сопутствующих ХБП — гипергликемии, дислипопротеидемии, урикемии, артериальной гипертензии, гиперфосфатемии и пр., — может приводить к снижению риска развития, темпов прогрессирования и сердечно-сосудистой и почечной дисфункции.

С другой стороны, результативность сочетанных мероприятий по рено- и кардиопротекции в значительной мере зависит от взаимодействия врачей различных специальностей, в первую очередь кардиологов, нефрологов и врачей общей практики. Такой интегративный подход к решению описанных в данной главе проблем современной медицины представляется наиболее перспективным и в итоге должен привести к дальнейшему снижению почечной и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Глава 10

Ишемическая болезнь почек

В.В. Фомин, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов

Синонимы

Для обозначения ишемической болезни почек (ИБП) используют также термины «атеросклеротический стеноз почечных артерий» и «атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия». Понятие «ишемическая нефропатия» является более общим, поскольку объединяет все варианты почечного поражения, в основе которого стойкая гипоперфузия/ишемия ткани почек, в том числе нефропатия, ассоциированная с АФС, поражение почек при УП, аортоартериите Такаясу, а также при атеросклеротическом стенозе почечных артерий.

Определение

ИБП (атеросклеротический стеноз почечных артерий, атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия) — обусловленное гемодинамически значимым сужением магистральных почечных артерий атеросклеротическими бляшками хроническое заболевание почек, проявляющееся признаками глобальной почечной гипоперфузии и нарастающего нефросклероза, прежде всего артериальной гипертензией и неуклонным снижением СКФ.

Эпидемиология

ИБП — одна из ведущих причин терминальной почечной недостаточности у пожилых пациентов. Атеросклеротический стеноз почечных артерий лежит в основе не менее 15% всех случаев необратимого ухудшения почечной функции, учитываемых в регистрах как гипертоническое поражение почек.

Атеросклеротический стеноз почечных артерий особенно часто обнаруживают у больных распространенным и осложненным атеросклерозом, в том числе с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями; особенно стойкой считают ассоциацию ИБП с синдромом перемежающейся хромоты.

Распространенность ИБП велика у пациентов, продолжительно страдающих СД 2 типа; целенаправленному обследованию на предмет ее наличия подлежат также больные резистентной артериальной гипертензией.

Профилактика

Методы первичной профилактики атеросклеротического стеноза почечных артерий не разработаны.

С точки зрения вторичной профилактики существенное значение имеет ограничение применения лекарственных препаратов; назначение их строго под контролем динамики креатининемии, СКФ, но особенно — калиемии.

Скрининг

Объектом скрининга на наличие атеросклеротического стеноза почечных артерий являются:

- пожилые (мужчины >55 лет, женщины >60 лет) пациенты с артериальной гипертензией II–III степени, особенно возникающей *de novo*;
- больные артериальной гипертензией, не уступающей комбинированной антигипертензивной терапии;
- больные изолированной систолической артериальной гипертензией;
- больные, продолжительно страдающие СД 2 типа;
- пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе злостные курильщики и с дислипопротеидемией;
- пациенты с распространенным и осложненным атеросклерозом;
- больные с гиперкреатининемией и/или снижением СКФ, не демонстрирующие характерного «почечного» анамнеза, с отсутствием или умеренными изменениями мочи;
- пациенты, у которых признаки ухудшения функции почек (в том числе гиперкалиемия) были выявлены после применения иАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- больные, у которых ухудшение функции почек было спровоцировано рентгеноконтрастными агентами, особенно после ангиографических процедур.

Ориентировочная схема скринингового обследования, направленного на выявление атеросклеротического стеноза почечных артерий, должна включать:

- неоднократное определение сывороточных концентраций креатинина и калия, СКФ (возможно применение формул Кокрофта–Голта и/или MDRD), в том числе в динамике,

например после отмены иАПФ и блока
ангиотензина II;
- УЗИ почек с определением основных р
паренхимы и коркового слоя;
- ультразвуковую допплерографию почеч
- мультиспиральную КТ в режиме ангио
и/или (при креатининемии >3 мг/дл
артерий.

Косвенным аргументом в пользу атероскл
исхождения стенозирующего поражения
может служить констатация атеросклеротич
сонных артерий, выявляемого при увеличен
в общей сонной артерии >0,9 мм или обнар
росклеротической бляшки в ней с помощь
допплерографии.

О гемодинамической значимости атероск
ноза почечных артерий может свидетельство
мия: определение активности ренина плазм
концентрации альдостерона желательно у бо
тов с предполагаемой ИБП.

Классификация

Общепринятой классификации ИБП не су
лизации выделяют:
- двусторонний атеросклеротический сте
рий;
- преимущественно односторонний ат
стеноз почечных артерий;
- атеросклеротический стеноз артерии е
ционирующей почки;
- атеросклеротический стеноз артерии по
тата.

Кроме того, отдельно следует рассматрив
ждаемую окклюзией почечной артерии.

Степень снижения СКФ описывают по к
(NKF-DOQI). Артериальную гипертензию п
зуют, ориентируясь на общепринятую класс
Society of Hypertension (2007) и Российского
ского общества по артериальной гипертензи

Этиология

Атеросклеротический стеноз почечных ар
формируется при сочетании нескольких с
факторов риска и их выраженности. В каче

дифицируемого фактора риска ИБП рассматривают пожилой возраст.

Для большинства больных атеросклеротической реноваскулярной гипертензией типичны нарушения обмена липопротеидов:

- гиперхолестеринемия;
- увеличение сывороточного содержания ЛПНП; снижение плазменной концентрации ЛПВП;
- гипертриглицеридемия (по мере усугубления нарушений фильтрационной функции почек, как правило нарастающая).

Эссенциальная артериальная гипертензия часто предшествует атеросклеротическому стенозу почечных артерий; по мере приобретения им гемодинамической значимости практически всегда наблюдают дальнейший рост АД. Изолированная систолическая артериальная гипертензия особенно типична для атеросклеротического стеноза почечных артерий.

СД 2 типа — один из приоритетных факторов риска ИБП. Формирование атеросклеротического стеноза почечных артерий при СД 2 типа часто опережает диабетическую нефропатию. Курение относят к числу наиболее значимых факторов риска ИБП; обсуждают также роль метаболического синдрома и гипергомоцистеинемии. По мере снижения СКФ существенное значение в ремоделировании сердца и сосудов у больных ИБП приобретают факторы риска, связанные с хронической почечной недостаточностью (так называемые уремические), — анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Патогенез

Становление и прогрессирование ИБП определяется нарастающей глобальной гипоперфузией почечной ткани.

Интенсификация синтеза ренина, подтверждаемая гиперренинемией, особенно заметной при измерении в вене той почки, артерия которой наиболее сужена, дополняется активацией локально-почечного пула ангиотензина II. Последний, поддерживая тонус приносящей и выносящей артериол клубочка, определенное время способствует поддержанию СКФ и адекватному кровоснабжению структур почечного тубулоинтерстиция, в том числе проксимальных и дистальных канальцев. Гиперактивация РААС также в значительной степени обусловливает формирование системной артериальной гипертензии.

В клинической оценке пациента с ИБП принципиально важно выделение факторов, способствующих нарастанию почечной недостаточности (табл. 10-1), среди которых особую роль играют ятрогенные влияния, в том числе лекарственные препараты.

Таблица 10-1. Факторы, обусловливающие нарастание почечной недостаточности при ишемической болезни почек

Фактор	Примеры	Механизм действия
Лекарственные препараты	иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II	Дилатация приносящей и выносящей артериол клубочка со снижением внутриклубочкового давления и СКФ. Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев
	НПВП	Угнетение синтеза внутрипочечных простагландинов. Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев
	Рентгеноконтрастные препараты	Провокация нарастания дисфункции клубочкового эндотелия. Усугубление гипоперфузии и ишемизация почечных канальцев за счет депрессии синтеза почечных простагландинов. Индукция тубулоинтерстициального воспаления
Гиповолемия	Диуретики*	Снижение ОЦК с повышением ее вязкости. Гипонатриемия
		Нарастание глобальной гипоперфузии почечной ткани, прежде всего структур почечного тубулоинтерстиция
	Синдром недостаточного питания**	Гиповолемия за счет недостаточного потребления жидкости. Расстройства электролитного гомеостаза (в том числе гипонатриемия). Усугубление глобальной гипоперфузии ткани почек
Тромбоз	Тромбоз магистральных	Усугубление глобальной гипоперфузии ткани почек

Своеобразный вариант патогенеза быстропрогрессирующего ухудшения функции почек свойствен холестериновой эмболии внутрипочечных артерий. Источником эмболов служит липидная сердцевина атеросклеротической бляшки, локализующейся в брюшной аорте или реже непосредственно в почечных артериях. Высвобождение холестеринового детрита с попаданием его в кровоток и в дальнейшем закупорка отдельными частицами мелких внутрипочечных артерий и артериол происходят при нарушении целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в процессе катетеризации аорты и крупных ее ветвей, а также при дестабилизации ее (особенно поверхностного тромба) антикоагулянтами в неадекватно больших дозах. Провоцировать холестериновую эмболию внутрипочечных артерий могут также травмы (например, при падениях и ударах в живот).

Непосредственно контактируя с почечной тканью, холестерин обусловливает активацию C5a-фракции комплемента, привлекающей эозинофилы. В последующем развивается эозинофильный тубулоинтерстициальный нефрит, сопровождаемый дальнейшим ухудшением концентрационной и фильтрационной функции почек, олигоанурией, анурией и системным воспалительным ответом, признаками которого служат лихорадка, увеличение СОЭ, сывороточной концентрации СРБ, гиперфибриногенемия. Потребление комплемента в локусах воспаления почечной ткани может отражать гипокомплементемия.

Ангиотензин II и другие факторы, активируемые гипоксией (ТФР-β, индуцируемые гипоксией факторы типов I и II), непосредственно модулируют процессы почечного фиброгенеза, усугубляемого также мощными вазоконстрикторами (эндотелин 1), гиперактивность которых дополняется наблюдающимся в условиях хронической гипоперфузии угнетением эндогенных вазодилататорных систем (эндотелиальная NO-синтаза, почечные простагландины).

Многие факторы, обусловливающие сосудистое ремоделирование (ЛПНП и ЛПОНП, особенно подвергшиеся перекисному окислению, триглицериды, избыток инсулина и глюкозы, конечные продукты гликозилирования, гомоцистеин, повышенное системное АД, распространяющееся на капилляры почечного клубочка), также принимают участие в формировании нефросклероза при атеросклеротическом стенозе почечных артерий; в качестве первоочередной мишени большинства из них выступают клубочковые эндотелиоциты.

Клиническая картина

Обязательным проявлением ИБП считают артериальную гипертензию, типичными особенностями которой являются:

- возникновение артериальной гипертензии *de novo* в пожилом возрасте;
- утрата контроля АД, ранее снижавшимся при применении стандартных схем антигипертензивной терапии;
- рефрактерность к комбинированной антигипертензивной терапии;
- III степень артериальной гипертензии (ESH, 2007; РМОАГ, 2010);
- преимущественное повышение систолического АД.

Атеросклеротической реноваскулярной гипертензии свойственны прогностически неблагоприятные варианты суточного ритма АД, отличающиеся недостаточным его снижением или дальнейшим повышением ночью.

Для артериальной гипертензии при атеросклеротическом стенозе почечных артерий характерны более выраженные, чем при эссенциальной артериальной гипертензии, поражения органов-мишеней и бóльшая частота ассоциированных клинических состояний (мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность). Атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия всегда относится к категории высокого или очень высокого риска осложнений (классификации ESH, 2007 и РМОАГ, 2010).

При ИБП, как правило, выявляют гиперкреатининемию, чаще умеренную, но иногда быстро нарастающую при действии соответствующих факторов (см. «Патогенез»). Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также НПВП провоцируют в первую очередь гиперкалиемию, часто опережающую рост сывороточного уровня креатинина.

Эмболия внутрипочечных артерий и артериол кристаллами холестерина обусловливает быстро прогрессирующую утрату функции почек; иногда диурез неуклонно уменьшается, вплоть до анурии. Возможны боли в поясничной области, преходящая гематурия, лейкоцитурия (пул лейкоцитов, попадающих в мочу, представлен преимущественно эозинофилами). Как правило, отмечают выраженный и практически некупируемый подъем АД с признаками озлокачествления, в том числе отеком диска зрительного нерва. На первый план в клинической картине нередко выступают также признаки эмболии других висцеральных ветвей аорты (табл. 10-2). Холестериновая эмболия внутрипочечных артериол может быть острой (ОПН с анурией, как правило, необратимая и часто фатальная), подострой (ухудшение функции почек и внепочечные проявления не столь

демонстративны) и хронической (повторные эмболические эпизоды, обусловливающие постепенное нарастание почечной недостаточности). При острой форме максимально выражены общие симптомы, при других формах холестериновой эмболии менее значимые:

- лихорадка;
- боли в мышцах;
- потеря массы тела;
- отсутствие аппетита, слабость;
- кожный зуд;
- увеличение СОЭ;
- рост сывороточного уровня СРБ;
- гипофибриногенемия;
- гиперэозинофилия;
- гипокомплементемия (наблюдают не всегда).

Таблица 10-2. Клинические признаки артериальной эмболии кристаллами холестерина

Локализация эмболов	Клинические проявления
Артерии головного мозга	Трудноперенесимая головная боль. Тошнота, рвота, не приносящая облегчения. Нарушения сознания. Транзиторная ишемическая атака/мозговой инсульт
Артерии сетчатки глаза	Выпадение полей зрения/слепота. Ярко-желтые бляшки Холленхорста на сетчатке. Очаги кровоизлияний. Отек диска зрительного нерва
Артерии органов пищеварения	Ишемические кишечные боли. Динамическая кишечная непроходимость. Желудочно-кишечное кровотечение. Гангрена петель кишки. Острый панкреатит, в том числе с деструкцией
Артерии почек	Боли в поясничной области. Олигоанурия. Снижение СКФ, гиперкреатининемия. Гиперкалиемия. Гематурия, лейкоцитурия (эозинофилурия)
Артерии кожи (особенно нижних конечностей)	Сетчатое ливедо. Трофические язвы

ИБП практически всегда наблюдают в ас
проявлениями распространенного и зача
атеросклероза:

- ИБС (в том числе с перенесенными ин
острым коронарным синдромом, про
ангиографии и/или коронароангиопла
- транзиторными ишемическими атака
нарушениями мозгового кровообра
очевидным или бессимптомным ат
поражением сонных артерий;
- синдромом перемежающейся хромоты;
- атеросклеротическим поражением брю
в том числе аневризмой.

Особенно часто сочетаются с атеросклер
скулярной гипертензией тяжелая ИБС, а
поражение сонных артерий (в том числе бе
ляемое при ультразвуковой допплерографи
и синдром перемежающейся хромоты.

У пациентов, страдающих ИБП, нередк
лую сердечную недостаточность, способы
существенно ограничены в связи с невоз
нения блокаторов РААС и диуретиков в
На «высоте» гипертонического криза пр
ском стенозе почечных артерий могут р
купируемые эпизоды отека легких, часто р

Следует иметь в виду возможность сочета
хроническими нефропатиями, особенно с
тическая, уратная), считающимися типичн
пожилого возраста (анальгетическая нефро
пиелонефрит), а также длительно существу
каменной болезнью.

Диагностика

Физикальное обследование

Прицельный поиск атеросклеротическог
артерий обосновывают названные выше
риальной гипертензии, ХПН, а также вы
распространенного атеросклероза. При физ
вании могут быть обнаружены периферич
ления хронической сердечной недостаточно
билатеральная крепитация или влажные
отделах легких), а также шумы над аортой
ми, в том числе почечными. Чувствительнос
данных симптомов крайне низкие.

Лабораторные исследования

Изменения мочи при ИБП ограничиваются следовой протеинурией, часто транзиторной; гематурия, лейкоцитурия нехарактерны (за исключением эмболии внутрипочечных артерий и артериол холестериновыми кристаллами). У большинства пациентов с атеросклеротической реноваскулярной гипертензией при применении соответствующего качественного (тест-полоски) или количественного (иммунонефелометрия) методов удается зарегистрировать МАУ. Выраженные изменения мочи, в том числе протеинурия, превышающая 1 г/сут, тем не менее не опровергают полностью предположение об ИБП, поскольку могут отражать наличие сочетающейся с ней хронической нефропатии, например диабетической, или хронического гломерулонефрита.

Характерные изменения биохимического анализа крови — гиперкреатининемия и гиперкалиемия — нередко выраженные.

Инструментальные исследования

УЗИ почек нередко выявляет их уменьшение (асимметричное или симметричное), неровность контуров и истончение коркового слоя. ИБП требует обязательного подтверждения с помощью визуализирующих методов обследования.

Ультразвуковая допплерография почечных артерий недостаточно чувствительна и специфична, но неинвазивна и не требует введения контрастных агентов, в связи с чем предпочтительна для использования на первом этапе диагностики, а также при динамическом наблюдении.

Мультиспиральная КТ почечных артерий, выполненная в режиме ангиоконтрастирования, позволяет достоверно оценить размеры почек и толщину их коркового вещества, степень стеноза почечных артерий и состояние атеросклеротических бляшек в них и прилежащих отделах брюшной аорты. По чувствительности и специфичности этот метод близок к контрастной ангиографии, но более безопасен с точки зрения риска рентгеноконтрастной нефропатии.

МРТ по чувствительности и специфичности в диагностике атеросклеротического стеноза почечных артерий сопоставима с мультспиральной КТ.

Контрастная ангиография с наибольшей достоверностью выявляет атеросклеротический стеноз почечных артерий. Применение этого метода сопряжено с риском усугубления нарушений почечной функции, связанной с введением контрастных агентов, а также с опасностью холестериновой эмболии, возникающей при деструкции фиброзной покрышки атеросклеротических бляшек, локализующихся в брюшной аорте.

во время проведения катетера. Вместе с тем в специализированных центрах, где выполняют большое количество ангиографий, частота этого осложнения крайне мала.

Радиоизотопная сцинтиграфия почек (возможно проведение острой пробы с каптоприлом) подтверждает ухудшение функции одной или обеих почек, но лишь косвенно указывает на стенозирующее поражение почечных артерий. Кроме того, даже однократный прием короткодействующего иАПФ может быть опасным при выраженной гиперкреатининемии, а также у пожилых больных с нестабильным АД.

Всех больных атеросклеротической реноваскулярной гипертензией следует целенаправленно обследовать на предмет наличия сердечно-сосудистых факторов риска (параметры, характеризующие обмен липопротеидов и глюкозы, гомоцистеина, окружность талии и индекс массы тела) и маркеров высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (увеличение сывороточного содержания СРБ, гиперфибриногенемия). Автоматическое суточное мониторирование АД позволяет своевременно выявить нарушения его суточного ритма, в том числе прогностически неблагоприятные.

Данные, полученные при ЭхоКГ, с большей достоверностью описывают степень гипертрофии и нарушения систолической и/или диастолической функции левого желудочка, а также изменения клапанов сердца (возможна митральная регургитация, а также атеросклеротический аортальный стеноз, иногда сочетающийся с недостаточностью). Ультразвуковая допплерография сонных артерий, выявляющая их атеро[illegible]отическое поражение, косвенно доказывает атеросклер[illegible]ироду стеноза почечных артерий. Оценку с[illegible]фильтрации в динамике проводят с[illegible]ных методов (формулы Кокро[illegible]

Общепринятая тактика диаг[illegible]лии внутрипочечных артерий и артери[illegible]сию почки, как правило, не проводят в связи с очень высокой вероятностью угрожающих жизни осложнений. Выявление холестериновых эмболов возможно при морфологическом исследовании образцов ткани, взятых из пораженных участков кожи.

Лечение

Общие принципы лечения ИБП включают:

- минимизацию используемых лекарственных препаратов (по возможности отказ от НПВП, антибактериальных и противогрибковых средств);
- назначение статинов (возможно в сочетании с эзетимибом), при преимущественном повышении сывороточного

содержания триглицеридов и/или снижении сывороточной концентрации ЛПВП – фибратов (одновременного применения их со статинами необходимо избегать);
- отмену иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- применение антитромбоцитарных препаратов (показания определяются по правилам, принятым для пациентов с распространенным атеросклерозом);
- комбинированную антигипертензивную терапию (в состав применяемых комбинаций антигипертензивных препаратов целесообразно включение длительно действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция).

У пациентов с СД 2 типа необходимо проведение пероральной сахароснижающей терапии. Все пациенты с ИБП должны прекратить курить.

Выполнение ангиопластики со стентированием почечных артерий следует обсуждать конкретно с пациентом с атеросклерозклеротическим стенозом почечных артерий. Однако надо иметь в виду, что в контролируемых клинических исследованиях влияние оперативного лечения ИБП на долгосрочный прогноз больных пока продемонстрировать не удалось.

При развитии терминальной почечной недостаточности начинают программный ГД или постоянный амбулаторный ПД.

Прогноз

ИБП – неуклонно прогрессирующее заболевание. Многие пациенты не доживают до терминальной почечной недостаточности, погибая от сердечно-сосудистых осложнений. Продолжительность жизни больных атеросклеротической реноваскулярной гипертензией, находящихся на программном ГД, заметно ниже по сравнению со страдающими другими ХБП.

Глава 11

Поражение почек при парапротеинемиях

11.1. Множественная миелома

И.Г. Рехтина, Л.С. Бирюкова

Синонимы

Наиболее частым вариантом поражения почек при множественной миеломе (ММ) является цилиндр-нефропатия (ЦН), или миеломная нефропатия, или каст-нефропатия.

Наряду с ЦН при ММ возможно развитие более редких вариантов поражения почек, в том числе AL/AH-амилоидоза, болезни депозитов легких и/или тяжелых цепей, иммунотактоидной нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита, криоглобулинемического нефрита, кристаллического гистиоцитоза.

Определение

Парапротеинемические нефропатии – поражение структур нефрона моноклональным иммуноглобулином или его фрагментами с большой вариабельностью патоморфологических и клинических проявлений.

Цилиндр-нефропатия – наиболее частый вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Код по МКБ-10

- С90.0. Множественная миелома.

Эпидемиология

Среди различных вариантов поражений почек при ММ цилиндр-нефропатию выявляют в 30–60% случаях, AL-амилоидоз – у 5–20% больных, болезнь депозитов легких цепей – у 5–10% больных. Редко обнаруживают кристаллические депозиты, специфическую плазмоклеточную инфиль-

трацию. Существуют единичные описания иммунотактоидной нефропатии при ММ.

Профилактика

Способы первичной профилактики отсутствуют. При секреции моноклональных легких цепей следует избегать дегидратации, применения НПВП, иАПФ, нефротоксичных антибиотиков, рентгеноконтрастных веществ.

Скрининг

Скрининг секреции моноклонального иммуноглобулина следует проводить во всех случаях:

- при впервые выявленной протеинурии;
- впервые выявленной почечной недостаточности;
- гиперпротеинемии;
- необъяснимом другими причинами повышении СОЭ;
- полинейропатии неясного генеза;
- синдроме Фанкони у взрослых;
- патологических переломах и остеодеструкциях.

Рекомендуемые методы скрининга: иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (иммуноэлектрофорез, иммунофиксация). У больных с нефропатией при отрицательных результатах целесообразно определение содержания свободных легких цепей в сыворотке крови.

Классификация

В зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина можно выделить болезни легких цепей (при секреции белка Бенс-Джонса) и гломерулопатии при секреции других типов иммуноглобулинов. Нередко выявляют сочетание различных вариантов поражения почек (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Варианты поражения почек

Болезни легких цепей	Нефропатии при других типах парапротеинемии
Синдром Фанкони	Криоглобулинемический гломерулонефрит
Цилиндр-нефропатия	Иммунотактоидный гломерулонефрит
AL-амилоидоз	АН-амилоидоз
Болезнь депозитов легких цепей	Болезнь депозитов тяжелых цепей
Тубулоинтерстициальный нефрит	Кристаллический гистиоцитоз

Патогенез

Причиной парапротеинемии является моно
ная пролиферация плазматических клеток в костно
Моноклональные иммуноглобулины и/или их фрагме
вызвать повреждения различных структур нефрона.

Цилиндр-нефропатия

Цилиндр-нефропатия — самый частый вариант по
почек при ММ. Главным звеном в патогенезе ЦН
секреция опухолевыми плазматическими клетками
го количества моноклональных легких цепей (ЛЦ),
экскретируются в просвет канальцев почек. Из-за ч
высокой концентрации белок Бенс-Джонса не может по
реабсорбироваться клетками проксимального отдела
цев. Достигая дистального отдела канальцев, ЛЦ св
ся с белком Тамма–Хорсфалла, образуя белковые ц
Внутриканальцевая обструкция приводит к проник
содержимого канальцев в интерстиций. Этот процесс
ждается миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов в инте
выбросом цитокинов (трансформирующего фактора
интерлейкина-4, туморнекротического фактора α), инд
щих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз.

Наряду с образованием цилиндров моноклональ
могут оказывать прямое токсическое действие на клет
симального отдела канальцев. Эндоцитоз свободных Л
ками проксимального канальца сопровождается акт
нуклеарного фактора κβ и митогенактивированных
киназ, что приводит к выбросу провоспалительных ци
(интерлейкина-6 и -8, туморнекротического фактора
цитарного хемоаттрактивного протеина 1). Развиваются
стициальное воспаление и фиброз. Помимо этого воз
ЛЦ может привести к разрыву мембран лизосом,
ферментов внутрь клеток кубического эпителия по
канальцев и развитию острого канальцевого некроза.
канальцевый некроз, являющийся морфологической
ОПН, наблюдается при ММ в 26–58% всех случаев ПН.
как правило, острый канальцевый некроз сочетается с
можно, является ее следствием.

ЦН может приводить как к острой, так и к хроничес
Заболевание характеризуется быстрым (в течение 1
формированием интерстициального фиброза. При р
ЛЦ в результате химиотерапии белковые цилиндры мо
вергаться обратному развитию. Обратимость ПН опред
наличием и выраженностью тубулоинтерстициального
за, являющегося морфологической основой ХПН при Ц

трацию. Существуют единичные описания иммунотактоидной нефропатии при ММ.

Профилактика

Способы первичной профилактики отсутствуют. При секреции моноклональных легких цепей следует избегать дегидратации, применения НПВП, иАПФ, нефротоксичных антибиотиков, рентгеноконтрастных веществ.

Скрининг

Скрининг секреции моноклонального иммуноглобулина следует проводить во всех случаях:

- при впервые выявленной протеинурии;
- впервые выявленной почечной недостаточности;
- гиперпротеинемии;
- необъяснимом другими причинами повышении СОЭ;
- полинейропатии неясного генеза;
- синдроме Фанкони у взрослых;
- патологических переломах и остеодеструкциях.

Рекомендуемые методы скрининга: иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (иммуноэлектрофорез, иммунофиксация). У больных с нефропатией при отрицательных результатах целесообразно определение содержания свободных легких цепей в сыворотке крови.

Классификация

В зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина можно выделить болезни легких цепей (при секреции белка Бенс-Джонса) и гломерулопатии при секреции других типов иммуноглобулинов. Нередко выявляют сочетание различных вариантов поражения почек (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Варианты поражения почек

Болезни легких цепей	Нефропатии при других типах парапротеинемии
Синдром Фанкони	Криоглобулинемический гломерулонефрит
Цилиндр-нефропатия	Иммунотактоидный гломерулонефрит
AL-амилоидоз	АН-амилоидоз
Болезнь депозитов легких цепей	Болезнь депозитов тяжелых цепей
Тубулоинтерстициальный нефрит	Кристаллический гистиоцитоз

Патогенез

Причиной парапротеинемии является моноклональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге. Моноклональные иммуноглобулины и/или их фрагменты могут вызвать повреждения различных структур нефрона.

Цилиндр-нефропатия

Цилиндр-нефропатия — самый частый вариант поражения почек при ММ. Главным звеном в патогенезе ЦН является секреция опухолевыми плазматическими клетками большого количества моноклональных легких цепей (ЛЦ), которые экскретируются в просвет канальцев почек. Из-за чрезмерно высокой концентрации белок Бенс-Джонса не может полностью реабсорбироваться клетками проксимального отдела канальцев. Достигая дистального отдела канальцев, ЛЦ связываются с белком Тамма–Хорсфалла, образуя белковые цилиндры. Внутриканальцевая обструкция приводит к проникновению содержимого канальцев в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов в интерстиций, выбросом цитокинов (трансформирующего фактора роста-β, интерлейкина-4, туморнекротического фактора α), индуцирующих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз.

Наряду с образованием цилиндров моноклональные ЛЦ могут оказывать прямое токсическое действие на клетки проксимального отдела канальцев. Эндоцитоз свободных ЛЦ клетками проксимального канальца сопровождается активацией нуклеарного фактора κβ и митогенактивированных протеинкиназ, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и -8, туморнекротического фактора α, моноцитарного хемоаттрактивного протеина 1). Развиваются интерстициальное воспаление и фиброз. Помимо этого воздействие ЛЦ может привести к разрыву мембран лизосом, выбросу ферментов внутрь клеток кубического эпителия почечных канальцев и развитию острого канальцевого некроза. Острый канальцевый некроз, являющийся морфологической основой ОПН, наблюдается при ММ в 26–58% всех случаев ПН. Причем, как правило, острый канальцевый некроз сочетается с ЦН, возможно, является ее следствием.

ЦН может приводить как к острой, так и к хронической ПН. Заболевание характеризуется быстрым (в течение 1–3 мес) формированием интерстициального фиброза. При редукции ЛЦ в результате химиотерапии белковые цилиндры могут подвергаться обратному развитию. Обратимость ПН определяется наличием и выраженностью тубулоинтерстициального фиброза, являющегося морфологической основой ХПН при ЦН.

Диагностика

Диагноз ЦН устанавливается на основании:

- ПН при ММ, канальцевого характера протеинурии;
- секреции моноклональных ЛЦ, выявляемой при иммунохимическом исследовании крови и мочи;
- исследования биоптата методом световой и иммунофлюоресцентной микроскопии.

Для ЦН характерна, как правило, высокая секреция моноклональных ЛЦ, которую выявляют при исследовании сыворотки и мочи методом иммуноэлектрофореза или иммунофиксации. Если указанными методами белок Бенс-Джонса в сыворотке не выявляется и содержание его в моче составляет менее 200 мг/сут, то целесообразно использовать количественное определение свободных ЛЦ сыворотки и их соотношение. Нормальными значениями является соотношение κ:λ ЛЦ 0,26:1,65. При ПН рекомендуют считать нормальным диапазон значений 0,37–3,1.

Диагноз ЦН подтверждают световой и иммунофлюоресцентной микроскопией биоптата почки. При окраске гематоксилин-эозином выявляют большие плотные, окрашиваемые в розовый цвет слепки канальцев с характерной многослойной структурой. Цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. Характерны атрофия канальцев, фиброз интерстиция. Поражение клубочков не характерно. Важно, что цилиндры при ЦН негативны при PAS-окрашивании. При иммуногистохимическом или иммунофлюоресцентном исследовании в цилиндрах обнаруживают, в зависимости от типа секреции, фиксацию ЛЦ типа каппа или лямбда. Наряду с белком Бенс-Джонса в слепках присутствуют белок Тамма–Хорсфалла, иногда альбумин, С3-фракция комплемента, поликлональные легкие и тяжелые цепи и др. Процесс образования цилиндров усиливается при дегидратации, которая может развиться вследствие синдрома Де Тони–Дебре–Фанкони, а также применения диуретиков.

Клинически ЦН характеризуется быстропрогрессирующей ПН.

Лечение

Лечение больных ММ с ЦН и ПН следует проводить в условиях гематологического стационара. Необходима коррекция водно-электролитных нарушений. Гиперкальциемию корригируют введением кальцитонина бифосфонатов с редукцией

дозы в зависимости от СКФ. При тяжелой уремии применяют гемо- или перитонеальный диализ. Следует исключить применение диуретиков, НПВП, иАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, аминогликозидов внутривенного введения, рентгеноконтрастных веществ. При гипервискозном синдроме показано проведение плазмафереза.

Основой лечения ММ с ЦН является химиотерапия, цель которой — быстрая и максимальная редукция секреции моноклональных ЛЦ. В настоящее время наилучшие результаты получены при использовании трехкомпонентных бортезомибсодержащих программ химиотерапии, включающих бортезомиб, дексаметазон и циклофосфан или доксорубицин. Подобное лечение позволяет получить ремиссию у 75–83% больных ММ. Наряду с высоким противоопухолевым эффектом бортезомиб также оказывает нефропротективное действие за счет ингибирования нуклеарного фактора κB, важнейшего цитокина в развитии почечного интерстициального воспаления и фиброза. В процессе лечения у 70–80% больных наблюдается улучшение функции почек. Важное преимущество подобного подхода к терапии — отсутствие миелосупрессии, что важно для пациентов, которые являются кандидатами для последующей высокодозной консолидации.

Больным ЦН, которым необходимо проведение гемодиализа, в период индукции ремиссии целесообразно использовать специальные фильтры, проницаемые для средних молекул. Подобные фильтры для ГД позволяют элиминировать из сыворотки белок Бенс-Джонса, что обеспечивает дополнительный терапевтический эффект в купировании ПН.

Наряду со стандартной химиотерапией в лечении больных ММ, в том числе с ПН, применяется трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток. Аутотрансплантация периферических стволовых клеток позволяет повысить противоопухолевый эффект и увеличить общую и безрецидивную выживаемость.

Дальнейшее ведение

После достижения ремиссии больные находятся под диспансерным наблюдением гематолога. При развитии рецидива ММ необходимо возобновление химиотерапии. Если у больного сохраняется ПН, то необходимо также наблюдение нефролога. При необходимости проводят ЗПТ (гемо- или перитонеальный диализ).

Информация для пациентов

Следует избегать применения препаратов, которые могут оказать нефротоксическое действие. Прием всех препаратов,

в том числе для лечения сопутствующих заболеваний и осложнений, должен быть согласован с лечащим врачом. Необходимо тщательное наблюдение, своевременная диагностика и лечение рецидивов.

Прогноз

Прогноз при ММ зависит от многих факторов, в том числе биологических свойств опухолевых клеток, возраста больного, методов терапии. Общепризнано, что ПН является важным неблагоприятным прогностическим признаком. В зависимости от тяжести ПН медиана выживаемости больных ММ составляет 6–34 мес. Наименьшая продолжительность жизни (3,5–20 мес) наблюдается у больных ММ на гемодиализе. У больных ММ с ЦН, у которых восстановилась функция почек, общая выживаемость существенно выше (медиана 43 мес) и не отличается от таковой в группе больных ММ без ПН.

11.2. Болезнь отложения легких цепей

И.Г. Рехтина, Л.С. Бирюкова

Синоним

Болезнь депозитов легких цепей.

Определение

Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) – редкое системное заболевание, в основе которого лежит отложение моноклональных легких цепей в различных органах и тканях, что приводит к прогрессирующему нарушению их функции.

Код по МКБ-10

- N08.2. Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях.

Эпидемиология

Примерно в 65% случаев БОЛЦ ассоциирована с ММ. В остальных случаях БОЛЦ представляет собой самостоятельную нозологическую форму.

Профилактика

Способы первичной профилактики отсутствуют.

Скрининг

Скрининг секреции моноклональных ЛЦ следует проводить во всех случаях:

- при впервые выявленной клубочковой протеинурии;

- впервые выявленной почечной недостаточности;
- полинейропатии неясного генеза.

Рекомендуемые методы скрининга: иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (иммуноэлектрофорез, иммунофиксация). В большинстве случаев целесообразно определение содержания свободных ЛЦ в сыворотке крови.

Классификация

Классификация БОЛЦ отсутствует. В диагнозе указывают пораженные органы и степень их дисфункции.

Патогенез

В основе заболевания лежит моноклональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге, продуцирующих моноклональные ЛЦ. В 70–80% случаев при БОЛЦ выявляют секрецию моноклональных ЛЦ κ-типа. Установлено, что при БОЛЦ чаще синтезируются ЛЦ подгрупп VκI и VκIV с молекулярными и конфигурационными нарушениями с тропностью к базальным мембранам. Уровень моноклональной секреции при БОЛЦ, как правило, невысокий. В 15–20% случаев обнаружить секрецию моноклональных ЛЦ не удается. Основным проявлением БОЛЦ является нефропатия. В 35% случаев наблюдается вовлечение других органов, главным образом сердца и печени. Описано отложение моноклональных иммуноглобулинов в периферических нервах, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, поджелудочной железе, кишечнике, щитовидной железе, надпочечниках, сосудах, легких и коже.

Ключевую роль в патогенезе повреждения почек при БОЛЦ играют мезангиальные клетки. Взаимодействие ЛЦ с рецепторами мезангиальных клеток сопровождается продукцией цитокинов — тромбоцитарного фактора роста β, трансформирующего фактора роста, которые стимулируют пролиферацию клеток мезангия и активный синтез белков внеклеточного матрикса. Увеличение внеклеточного матрикса проявляется утолщением базальной мембраны клубочков и канальцев. В дальнейшем развиваются нодулярный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз.

Диагностика

Диагноз БОЛЦ устанавливают на основании морфологического исследования биоптата пораженного органа (чаще почки) с применением световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии.

При исследовании биоптата почки методом световой микроскопии для БОЛЦ характерен нодулярный гломерулосклероз. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного уве-

личения мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах (БМ) и внеклеточном матриксе возможно обнаружение гомогенного, негативного при окрашивании конго-красным, PAS-позитивного материала с мелкозернистой ультраструктурой. Основной локализацией депозитов ЛЦ являются БМ канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени — мезангиальный матрикс, базальные мембраны гладкомышечных стенок артерий и интерстиция. Вместе с тем многие исследователи отмечают гетерогенность изменений при световой микроскопии при БОЛЦ. В ряде случаев клубочки могут выглядеть неизмененными или отмечается небольшое расширение мезангия.

Наиболее информативным методом исследования в диагностике БОЛЦ является иммунофлюоресцентное исследование биоптата. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении линейно расположенных депозитов вдоль БМ канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные ЛЦ одного типа (чаще к-типа). Нередко депозиты выявляют в других структурах нефрона: в мезангии, интерстиции, сосудах.

При электронной микроскопии выявляют гранулярные электронно-плотные депозиты, расположенные в БМ клубочков, канальцев, стенках артерий, мезангиальном матриксе и интерстиции. В гломерулярной БМ мелкогранулярный электронно-плотный материал локализуется преимущественно субэндотелиально, при локализации в тубулярной БМ — вдоль наружной ее части, обращенной к интерстицию.

Клинически БОЛЦ может манифестировать как острый тубулоинтерстициальный нефрит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит. У 48–53% больных развивается нефротический синдром. В отличие от AL-амилоидоза характерна артериальная гипертензия. ПН выявляют в момент диагностики у 96% пациентов. При отсутствии лечения в течение 2 лет у 57% больных развивается тХПН.

Лечение

Основная цель лечения БОЛЦ — максимально редуцировать продукцию парапротеина. Рекомендации по лечению отсутствуют, но в большинстве случаев используют программы химиотерапии, принятые для терапии ММ. Однако стандартная химиотерапия редко позволяет остановить или улучшить прогрессирующее поражение внутренних органов, в том числе почек. Доказана эффективность высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток. При достижении полной ремиссии (т.е. прекращении моноклональной секреции) возможно улучше-

ние функции почек и состояния других пораженных органов. Описаны случаи обратного развития морфологических изменений в биоптате почки при достижении стойкой длительной ремиссии.

После трансплантации почки в среднем через 40 мес развивается БОЛЦ в трансплантате. Поэтому трансплантацию почки при БОЛЦ рекомендуют выполнять только в случаях длительной (в течение 3 лет) полной стойкой ремиссии после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга.

Дальнейшее ведение

Больные должны находиться под диспансерным наблюдением гематолога и нефролога.

Прогноз

Прогноз при БОЛЦ зависит от вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов (например, сердца, печени, легких), степени нарушения их функции, проводимой терапии. Продолжительность жизни может варьировать от 1 до 10 лет. При БОЛЦ, ассоциированной с ММ, общая выживаемость меньше (18 мес).

11.3. В-клеточные лимфомы

Е.В. Захарова, Е.С. Столяревич

Синонимы

Варианты поражения почек при В-клеточных лимфомах многообразны как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям, синонимы для обозначения всей группы состояний отсутствуют.

Определение

Поражение почек при В-клеточных лимфомах — повреждения различных структур (сосудов, почечной паренхимы, мочевыводящих путей) самими опухолями или продуктами их распада, секретируемыми моноклональными иммуноглобулинами или их фрагментами, а также вследствие осложнений терапии.

Код по МКБ-10

- N29. Другие поражения почки и мочеточника при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Эпидемиология

Лимфоидная инфильтрация почечной паренхимы встречается с частотой 30–50% по данным аутопсий, но клинически

выявляется существенно реже. В целом же ОПП, в большинстве случаев преренальное, развивается примерно у половины больных.

Гломерулярные поражения при В-клеточных лимфомах достаточно редки и составляют всего 5–10% случаев. Среди них до 33% приходится на долю криоглобулинемического нефрита, 17% — иммунотактоидного гломерулонефрита. Еще реже встречаются такие варианты, как пролиферативный гломерулонефрит с неорганизованными депозитами моноклональных иммуноглобулинов, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, иммуноглобулинассоциированный амилоидоз, гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM, интрагломерулярная лимфома и гломерулонефриты, непосредственно не связанные с моноклональными парапротеинами.

Профилактика

Способы первичной профилактики отсутствуют. При установленном диагнозе В-клеточной лимфомы следует избегать применения НПВП, нефротоксичных антибиотиков и химиопрепаратов, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), йодсодержащих рентгеноконтарстных средств, а также не допускать гиповолемии и артериальной гипотензии. Для предотвращения синдрома лизиса опухоли применяют массивную инфузионную терапию и высокие дозы аллопуринола (600–900 мг/сут).

Скрининг

Скрининг В-клеточной лимфомы с поражением почек при неустановленном основном диагнозе следует проводить во всех случаях:

- при впервые выявленном нефротическом синдроме у пациентов старшего возраста;
- сочетании нефротического синдрома с лимфаденопатией, поражениями кожи и ее придатков, суставов, периферической нервной системы, сердца, печени, желудочно-кишечного тракта;
- остром почечном повреждении неясного генеза.

Скрининг поражения почек при установленном диагнозе В-клеточной лимфомы следует проводить во всех случаях:

- при впервые выявленной протеинурии и/или гематурии;
- снижении диуреза;
- впервые возникшей тяжелой артериальной гипертензии.

Рекомендуемые методы скрининга:

- общий анализ мочи, исследование суточной экскреции белка;
- биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, кальция, фосфора, общего белка;
- исследование крови на криоглобулины;
- иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (иммуноэлектрофорез, иммунофиксация);
- УЗИ почек с определением размеров, толщины и структуры паренхимы, наличия дилатации мочевыводящих путей и объемных образований;
- УЗИ периферических и абдоминальных лимфатических узлов;
- КТ органов грудной клетки, средостения, органов брюшной полости, почек (при даже незначительном повышении креатинина крови — без применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств);
- трепанобиопсия костного мозга, биопсия периферических лимфатических узлов.

Классификация

Общепринятая классификация поражений почек при В-клеточных лимфомах отсутствует. В диагнозе указывают клинико-морфологические варианты и состояние функции почек.

Патогенез (см. табл. 11-2)

Таблица 11-2. Патогенез поражения почек

Вариант поражения почек	Ассоциированные патогенетические механизмы и клинико-морфологические варианты
Преренальное ОПП	Гипервискозный синдром, гиперкальциемия, дегидратация, артериальная гипотензия, сепсис, применение иАПФ, БРА, НПВП
Ренальное ОПП	Лимфоидная инфильтрация почечной паренхимы, синдром лизиса опухоли, гиперкальциемия, острый пиелонефрит, сепсис, нефротоксическое воздействие йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, антибиотиков, химиопрепаратов, тромботическая микроангиопатия, тромбоз почечных вен
Постренальное ОПП	Обструкция мочевых путей лимфатическими узлами

Окончание табл. 11-2

Вариант поражения почек	Ассоциированные патогенетические механизмы и клинико-морфологические варианты
Гломерулярные повреждения	Отложение в клубочках организованных депозитов моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов. Отложение в клубочках неорганизованных депозитов моноклональных иммуноглобулинов: интрагломерулярная лимфоидная инфильтрация; воздействие цитокинов, отложение иммунных комплексов

Диагностика

Диагноз ОПП устанавливают на основании клинических критериев: повышения креатинина сыворотки крови более чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч, или повышения креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем, или уменьшения объема мочи до менее чем 0,5 мл/кг в час за 6 ч. Дифференциальную диагностику проводят с преренальным, ренальным и постренальным ОПП на основании данных анамнеза, в том числе лекарственного, физикального и общеклинического обследования, ультразвукового исследования почек, при необходимости — допплеровского исследования почечных сосудов и КТ. При значительном увеличении размеров почек для диагностики специфической инфильтрации почечной ткани требуется выполнение биопсии почки, которая при светооптическом исследовании позволяет выявить мономорфную лимфоидную инфильтрацию почечного интерстиция со сдавлением клубочков; дополнительное иммуногистохимическое исследование позволяет уточнить состав инфильтрата. Диагноз тромботической микроангиопатии, заподозрить которую следует при сочетании почечной дисфункции с артериальной гипертензией и признаками микроангиопатического гемолиза, также подтверждается при биопсии почки, выявляющей фибриновые тромбы в артериолах и клубочках, двухконтурность базальных мембран капилляров и фиброз интимы мелких артерий.

Большинство гломерулопатий протекает с нефротическим синдромом, сочетающимся с нарушением функции почек и артериальной гипертензией, лишь для амилоидоза характерно наличие гипотензии. Помимо поражения почек могут присутствовать также симптомы поражения кожи, суставов, периферической нервной системы, легких (при криоглобулинемическом нефрите), сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, периферической и автономной нервной

системы (при иммуноглобулинассоциирова
сердца и печени (при болезни отложени
иммуноглобулинов).

Наличие нефротического синдрома в об
требует выполнения биопсии почки с пров
мум двух методов исследования: световой
и иммунофлюоресцентного либо иммун
исследования (ИФ/ИГХ), в большинстве с
тельной верификации диагноза требуется
электронной микроскопии (ЭМ) (табл. 11-3

Дифференциальная диагностика гломеру
на анализе данных, полученных при биопси
иммунохимического исследования крови и м
костного мозга. Нередко именно характерны
находки служат основанием для дальнейше
поиска и установления диагноза В-клеточн
случаях, когда поражение почек является п
проявлением лимфопролиферативного забо

Лечение

Характер лечения определяется патог
антом поражения почек. При преренальн
лечения являются отмена иАПФ, БРА,
водно-электролитных нарушений, поддер
гемодинамики, лечение сепсиса. При нал
ного синдрома используют плазмаферез.
ного ОПП необходима отмена нефротокс
при развитии синдрома лизиса опухоли г
инфузионная терапия, однако у 5% больн
ском ОПП требуется применение ЗПТ. В сл
инфильтрации почечной паренхимы мето
ется химиотерапия, схемы терапии опред
лимфомы, в части случаев также требует
дистом генезе ОПП применяют антико
действия. В случаях постренального ОПП
является дренирование мочевых путей с пс
ковых стентов либо нефростом.

Лечение ассоциированных с В-клеточны
мерулярных поражений основано на хи
ного заболевания, и, так же как при ли
трации, схемы химиотерапии определ
лимфомы. При криоглобулинемиях испол
маферез. Существенно, что вовлечение поч
процесс является основанием для провед
даже при отсутствии других показаний.

Таблица 11-3. Методы исследования пораженной почки

Вариант поражения	Методы гистологического исследования		
	СМ	ИФ/ИГХ	ЭМ
Гломерулопатии с организованными депозитами моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов			
Криоглобулинемический нефрит	Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) с интракапиллярными гиалиновыми тромбами	IgGκ, или IgGλ, или IgMκ + IgGκ и λ	Микротубулярные или кольцевидные депозиты
		В проекции тромбов и субэндотелиально	
Иммунотактоидный гломерулонефрит (GOMMID)	МПГН, атипичная мембранозная нефропатия (МН)	IgGκ или IgGλ	Микротубулярные параллельно расположенные депозиты (D 20–60 нм)
		Субэндотелиально и в мезангии	
Иммуноглобулинассоциированный амилоидоз (AL/AH-амилоидоз)	Аморфные бесклеточные конго-позитивные массы с эффектом двойного лучепреломления в мезангии и стенках капилляров, реже — в сосудах и интерстиции	Легкие цепи λ (или реже κ, 3:1) или тяжелые цепи μ (или γ)	Фибриллярные беспорядочно расположенные депозиты (D 8–12 нм)
		В проекции бесклеточных масс	
Гломерулопатии с неорганизованными депозитами моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов			
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)	Нодулярная гломерулопатия, расширение мезангия, полулуния, МПГН, МН	Легкие цепи κ или реже λ (3:1) и/или тяжелые цепи γ псевдолинейно	Мелкогранулярные электронно-плотные депозиты
		В проекции базальных мембран гломерулярных капилляров, канальцев, сосудов, капсулы Боумена, в мезангии и интерстиции	

Окончание табл. 11-3

Вариант поражения	Методы гистологического исследования		
	СМ	ИФ/ИГХ	ЭМ
Гломерулопатии с неорганизованными депозитами моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов			
Пролиферативный гломерулонефрит с неорганизованными депозитами (PGNMID или болезнь Nasr)	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит, МПГН	IgGκ или IgGλ, очень редко IgAλ	Гранулярные электронно-плотные депозиты
		В мезангии, субэндотелиально и субэпителиально	
Гломерулонефрит с интракапиллярными депозитами IgM	Непролиферативный гломерулонефрит с крупными PAS-позитивными, конго-негативными депозитами	IgMκ или IgMλ	Гранулярные массивные депозиты
	Интракапиллярно, иногда с окклюзией, в мезангии		
Гломерулопатии, не связанные с отложением моноклональных иммуноглобулинов			
Интрагломерулярная	Обструкция гломерулярных капил-	Негативно	Расслаивание малых от-

Дальнейшее ведение

Больные должны находиться под диспансерным наблюдением гематолога и нефролога.

Прогноз

Прогноз, так же как и лечение, определяется вариантом поражения почек. Вероятность разрешения ОПП зависит от его механизма, преренальное и постренальное ОПП характеризуются относительно благоприятным почечным прогнозом, при лекарственных повреждениях вероятность восстановления почечной функции меньше. При лифмоидной инфильтрации, как и при гломерулярных повреждениях, прогноз напрямую зависит от эффективности химиотерапии, при этом известно, что само по себе наличие почечного поражения ассоциировано с худшей выживаемостью пациентов, а почечный прогноз зависит от состояния почечной функции на момент постановки диагноза. Так, при криоглобулинемиях 10-летняя выживаемость составляет 50%, а при болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов, по данным одного из исследований, 5-летняя актуариальная выживаемость больных составила 70%, 5-летняя актуариальная почечная выживаемость — 37%. Наихудшим прогнозом отличается иммуноглобулинассоциированный амилоидоз, при котором средняя выживаемость составляет лишь 12–18 мес; в половине случаев причиной смерти является поражение сердца, и при наличии тяжелой кардиопатии к моменту постановки диагноза медиана выживаемости больных составляет всего 6 мес. Напротив, при наличии только почечного амилоидоза медиана выживаемости существенно выше — 21 мес, и даже в случаях развития тХПН медиана выживаемости больных на диализе достигает 8 мес.

Глава 12

Фибриллярный гломерулонефрит. Иммунотактоидная нефропатия

Е.П. Голицына, В.А. Варшавский, А.В. Бочарникова, И.Г. Рехтина

Использование современных электронных микроскопов морфологами при изучении нефробиоптатов позволило обнаружить структуры, ранее не обращавшие на себя внимание. В связи с этим появилось понятие «гломерулярные болезни с организованными депозитами». Это группа заболеваний, различающихся этиологически и патогенетически, в том числе идиопатических, при которых специфические депозиты обнаруживают с помощью метода электронной микроскопии. В 1994 г. S.M. Korbet и соавт. предложили классификацию гломерулопатий с организованными депозитами, объединив их под названием «фибриллярные гломерулопатии».

Фибриллярный гломерулонефрит

Накопленные за последние 20 лет сведения показали, что под термином «фибриллярный гломерулонефрит» нужно рассматривать только те гломерулопатии, которые не связаны с системным заболеванием и при которых организованные конго-негативные депозиты в клубочках почек состоят из длинных неразветвленных тубулярных структур (фибрилл, имеющих очевидный просвет на поперечном сечении), расположенных случайным образом (хаотически). В связи со сказанным необходимо подчеркнуть, что термин «фибриллярный гломерулонефрит» носит условный характер.

Фибриллярный гломерулонефрит (ФГН), не связанный с системным заболеванием, впервые был описан Rosenmann и Eliakim в 1977 г. у женщины 45 лет, страдавшей нефротическим синдромом и почечной недостаточностью.

Эпидемиология

По данным зарубежной литературы, ФГН встречается у взрослых пациентов приблизительно в 1% диагностических биопсий почек, поступивших на электронно-микроскопическое исследование. По данным лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии ЦПАО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, в период с 2008 по 2011 г. из 536 пациентов, биоптаты почек которых были изучены электронно-микроскопически, светооптически и иммунофлюоресцентно, ФГН был обнаружен у 91 пациента, что составило 16,95%. Возможно, такая разница связана с тем, что в эту лабораторию поступают биоптаты как взрослых, так и детей с диагнозом первичного хронического гломерулонефрита, часто ранее проходивших лечение в других учреждениях без эффекта или с низким эффектом, а электронно-микроскопическое исследование не является обязательным и проводится наиболее тяжелым и малопонятным пациентам. ФГН в основном страдают мужчины (63 мужчин к 28 женщинам), т.е. отношение составило практически 2:1. Интересно, что 39 пациентов из 91 — дети и подростки (16 лет и старше). Среди пациентов младше 16 лет встречаются тяжелые с сочетанием нескольких патологических процессов. В качестве примера можно продемонстрировать наблюдение мальчика 9 лет, страдающего болезнью плотных депозитов (мезангиокапиллярным гломерулонефритом 2-го типа) на фоне болезни тонких базальных мембран. Электронно-микроскопически обнаружен ФГН с тубулярными депозитами, расположенными в мезангии и интрамембранозно (рис. 12-1, а–г, см. цв. вклейку).

Клиническая картина

Клиническая картина ФГН представлена протеинурией, обычно в рамках нефротического синдрома, макро- или микроскопической гематурией, гипертензией и почечной недостаточностью, которая может быстро прогрессировать.

Диагностика

Светооптическая картина может соответствовать различным морфологическим формам гломерулонефрита (ГН). Наиболее часто диагностируются: мезангиопролиферативный ГН, мембранопролиферативный ГН, фокальный или диффузный пролиферативный ГН, мембранозная гломерулопатия, ГН с полулуниями, фокальный сегментарный гиалиноз/склероз. По литературным данным, иммуногистохимически наиболее часто обнаруживаются отложения IgG, но не в 100% случаев. Другие иммуноглобулины (IgA, IgM) и C1q встречаются

реже. Изучение подтипов IgG с антителами к IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 показало, что депозиты либо монотипны (содержат IgG1 или IgG4), либо выявляются одномоментно IgG1 и IgG4. В доступной нам литературе найдена единственная публикация, в которой приводится ультраструктурное иммуногистохимическое исследование фибрилл при ФГН у семи пациентов. Во всех семи наблюдениях были обнаружены положительные метки к IgG. Но в работе не проводилось исследование с метками к IgM и IgA. Этот раздел требует дальнейшего изучения.

При электронно-микроскопическом исследовании в почечных клубочках обнаруживаются отложения хаотично расположенных, неразветвленных, внешне одинаковых микротубул диаметром от 12 до 24 нм (наиболее часто 18–22 нм). Важно отметить, что размеры фибрилл зависят от способа приготовления препаратов для электронной микроскопии. В наших наблюдениях чаще всего встречались тубулярные структуры диаметром 11–13, реже 15–16 нм. В подавляющем большинстве случаев тубулярные депозиты присутствуют наряду с иммунными комплексами обычной структуры. Часто материал иммунных комплексов и тубулярные структуры перемешаны и образуют единый депозит. Тубулярные и смешанные депозиты могут располагаться в мезангии, интрамембранозно, субэндотелиально и субэпителиально; характер их расположения определяет светооптическую картину изменений. Благодаря расположению специфических депозитов аналогично расположению иммунных комплексов при гломерулонефрите эту патологию относят к одной из форм гломерулонефрита.

Дифференциальная диагностика

При электронно-микроскопическом изучении биоптатов с ФГН необходимо проводить дифференциальную диагностику с амилоидозом и иммунотактоидной нефропатией.

Несмотря на очевидные различия, у амилоидоза и ФГН есть общие черты: присутствие Р-компонента и структура фибрилл. В 1994 г. S.M. Korbet и соавт. опубликовали электронно-микроскопические фотографии амилоида при увеличении ×250 000, на которых четко показана тубулярная структура амилоидных фибрилл. Толщина амилоидных тубулярных структур обычно менее 12 нм, чаще всего 8–10 нм. По нашим данным, в подтвержденных наблюдениях AL-амилоидоза, изученных электронно-микроскопически, были выявлены массивные скопления хаотически расположенных тубулярных структур диаметром 8–10 нм, вытесняющие вещество базальной мембраны капилляров и неклеточное вещество мезангия, заполняющие просвет капилляров и мочевое пространство

(рис. 12-2, а, б). Иммунные комплексы выявлены не были. Не известно, все ли обнаруженные к настоящему времени варианты амилоида имеют такую ультраструктуру. В отличие от амилоидных масс тубулярные депозиты при ФГН имеют локализацию, аналогичную локализации иммунных комплексов при гломерулонефрите и некоторых гломерулопатиях.



а б

Рис. 12-2. Биопсия почки больного А., 55 лет: АА-амилоидоз: а — отложения амилоида в клубочке. Ультратонкий срез, ×26 500; б — отложения амилоида в клубочке. Ультратонкий срез, ×105 000

Патогенез

На данный момент наиболее фундаментальной работой по изучению химического состава тубулярного компонента депозитов при ФГН является исследование G.C.H. Yang и соавт., опубликованное в 1992 г. Авторы обнаружили с помощью иммуноэлектронно-микроскопического метода наличие поликлонального IgG, C3- и P-компонента амилоида в отдельных тубулярных структурах. Эти же исследователи показали отсутствие в микротубулах матричных и микрофибриллярных белков, включая коллаген IV типа, гепарансульфат-протеогликан, фибронектин и фибриллин.

На основании полученных нами данных по изучению ФГН можно говорить об участии белка тубулина в образовании микротубул, но его роль, по всей вероятности, не является определяющей. Скорее всего, формирование тубулярных структур происходит внеклеточно из различных белков, одни из которых обладают измененными антигенными свойствами, а другие нет (IgG, C3). Среди этих белков находится и тубулин распадающихся микротрубочек цитоскелета клеток. Окончательное решение этого вопроса, так же как и вопроса о присутствии в микротубулах IgA и IgM, возможно только с помощью иммуноэлектронно-микроскопического метода. По нашему убеждению, изучение белков — предшественников тубулярных структур при ФГН является первоочередной задачей.

Иммунотактоидная нефропатия

Иммунотактоидная нефропатия впервые была описана в 1980 г. M.M. Schwartz и E.J. Lewis, которые при электронно-микроскопическом исследовании обнаружили в почечных клубочках депозиты, состоящие из параллельно лежащих микротубул, организованных в пучки. По чисто внешней аналогии с линейной кристаллизацией гемоглобина S, который, отдав кислород, полимеризуется, образуя пучки параллельных волокон (тактоидов), был предложен термин «иммунотактоидная гломерулопатия».

Позднее появились сообщения о том, что таким образом упакованные микротубулы имеют диаметр 30 нм и более, в них часто выявляется центральный стержень. В литературе есть сведения, что микротубулы диаметром 10–20 нм часто обнаруживаются при моноклональных гаммапатиях и лимфопролиферативных заболеваниях. Ряд авторов утверждают, что в отличие от депозитов при ФГН, являющихся преимущественно поликлональными, иммунотактоидные депозиты моноклональны. Поскольку в литературе есть сведения о внегломерулярных иммунотактоидных депозитах, авторы считают правомерным использование термина «иммунотактоидная нефропатия» (ИТН). По сравнению с ФГН ИТН встречается значительно реже. До настоящего времени среди исследователей нет единого мнения, являются ли ФГН и ИТН одним заболеванием и следует ли их разделять.

В нашей практике встретилось два наблюдения иммунотактоидной гломерулопатии: у женщины 67 лет, страдающей СД 2 типа, с гломерулярными депозитами, состоящими из тубулярных структур диаметром 30 нм с центральным стержнем, имеющих плотнопараллельное расположение, и у женщины 56 лет, страдающей миеломной болезнью и гломерулонефритом с гломерулярными депозитами трех типов.

Последнее наблюдение, по мнению авторов, дает очень много для понимания изучаемых процессов. Приводим его в качестве примера.

Больная Б., 56 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, снижение аппетита и массы тела (на 8 кг в течение последних 6 мес). С 2006 г. наблюдалась у нефролога с диагнозом: хронический гломерулонефрит, гематурический вариант. В феврале 2009 г. выявлена моноклональная секреция Gk (11,9 г/л). Вторичная гипогаммаглобулинемия. Рентгенография костей скелета: диффузный остеопороз. Больная переведена в ГНЦ, где установлен диагноз множественной миеломы. В связи с наличием макрогематурии было выполнено тщательное урологическое

обследование: патологии мочевыделительной системы найдено не было.

Проведена биопсия почки (рис. 12-3, а–д, см. цв. вклейку). В клубочках — очаговая пролиферация мезангиоцитов, очаговое расширение мезангия, очаговое утолщение БМК, склероз отдельных сосудистых петель, единичные синехии, склероз и утолщение наружной капсулы. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. В строме очаговый склероз и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Артериолосклероз. Амилоида не найдено. При ИГ-исследовании обнаружена фиксация IgG, IgM, IgA гранулярного характера на ГБМ. Обнаружены каппацепи в мезангии, очагового гранулярного характера на ГБМ. Заключение: морфология мезангиопролиферативного гломерулонефрита с фибропластической трансформацией. Электронная микроскопия: в изученном клубочке ГБМ обычного вида или очагово утолщены. Выявляется большое количество субэндотелиальных иммунных депозитов обычной мелкозернистой структуры, расположенных короткими цепочками или по одному. Наряду с этим обнаруживаются депозиты, состоящие из осмиофильных плотнопараллельных микротубул диаметром около 19 нм, расположенных преимущественно субэндотелиально и в меньшем количестве субэпителиально и интрамембранозно в виде разнонаправленных пучков, а также депозиты из тонких хаотически расположенных микротубул диаметром 12,0–12,5 нм, расположенных в мезангии. Просвет капилляров заполнен отечными гибнущими клетками со скоплениями митохондрий с очень плотным матриксом без крист и с отложениями кальция. В запустевшей цитоплазме некоторых из таких клеток обнаруживаются скопления плотнопараллельных микротубул диаметром 19 нм, имеющие гнездный характер расположения, организованные в виде мелких разнонаправленных пучков. С учетом укоренившегося в литературе мнения, что депозиты, состоящие из тубул диаметром менее 30 нм, характерны для ФГН, было сделано заключение: морфологическая картина ФГН.

Больной было начато лечение по программе циклофосфан + + преднизолон + бортезомиб с последующим снижением дозы и отменой на 9-й день. После 1-го курса ХТ нормализовался креатинин сыворотки, прекратилась макрогематурия. В дальнейшем наблюдалось восстановление показателей крови, уменьшение протеинурии, исчезновение микрогематурии и лейкоцитурии. По данным иммунохимического исследования крови и мочи, а также трепанобиопсии костного мозга констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. В анализе мочи сохранялась минимальная протеинурия (0,3 г/л). Скорость клубочковой фильтрации 78 мл/мин.

Выполнена повторная биопсия почки (ре цв. вклейку). При светооптическом и иммун исследовании биоптата обнаружено: в клубочк ширение мезангия, очаговое утолщение ГБМ, сосудистых петель. Эпителий извитых кана белковой дистрофии и очаговой субатрофи в строме. Амилоида не найдено. При ИГ-и ружена небольшая фиксация IgM и С3 на Г кулярного характера. Фиксации каппа и ля не найдено. Заключение: морфология мезангио гломерулонефрита. При исследовании с анти ногену обнаружено очаговое свечение вдоль ров интерстиция. Электронно-микроскопиче ГБМ изученного клубочка неравномерно утол истончены (до 130 нм), часто имеются элек полости. В отдельных полостях обнаружи количество хаотически расположенных микр 12,5 нм. Имеются большие очаговые нако подобного вещества, содержащие довольно из таких же микротубул. Пролиферация мез шая (не более 4 клеток). В просвете капил единичные лейкоциты, клеточный детрит. За

Таким образом, приведенный пример, счи свидетельствует о том, что существует два за и ИТН. Более того, больная страдала дву одновременно: ФГН и ИТН. Под воздейст терапии ИТН и иммунокомплексная состав купированы (от разрушенных иммунных ко тов, состоящих из микротубул диаметром 19 ты БМК, которые начали заполняться мик тром 12,5 нм). Следовательно, имеющиеся в о том, что депозиты при ФГН поликлональн клональны, подтверждаются приведенными иммуногистохимического исследования. Вер зя проводить четкую границу между ФГН и микротубул, составляющих депозиты (мене 30 нм), для постановки диагноза важнее спо конечно, химический состав.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная ультраструктурная и ИТН не может основываться только на диа сечения тубулярных структур, необходимо у ность их прямолинейности и наличие пл упаковки. Описание морфолога электрон

ского исследования биоптата почки гломерулярных депозитов из прямых параллельных плотно упакованных тубулярных структур должно стать для клинициста мотивацией для исключения системного заболевания. Для разработки методов лечения ФГН необходимо определение белков — предшественников тубулярных структур, образующих депозиты.

Заключение

Таким образом, ФГН и ИТН являются двумя заболеваниями, различающимися по ультраструктурной морфологии и химическому составу депозитов.

Под термином «фибриллярный гломерулонефрит» понимается только то заболевание, которое не связано с системным патологическим процессом и при котором организованные конго-негативные депозиты в клубочках почек состоят из длинных неразветвленных тубулярных структур, имеющих очевидный просвет на поперечном сечении, и расположение которых носит случайный (хаотический) характер. Топография отложения специфических депозитов при ФГН аналогична таковой при гломерулонефрите и некоторых гломерулопатиях.

ИТН возникает при системных заболеваниях, найти сообщения о первичной ИТН в доступных источниках авторам не удалось. На основании анализа литературных и собственных данных предполагаем, что ФГН может быть как первичным, так и вторичным. Светооптически ФГН может укладываться в морфологическую картину различных форм гломерулонефрита и некоторых гломерулопатий. Иммунотактоидные депозиты и иммунные комплексы легче подвергаются деградации под воздействием лечения, чем тубулярные депозиты при ФГН. Развитие ФГН на фоне гломерулонефрита (вторичный ФГН) ведет к прогрессированию заболевания и ухудшает прогноз.

Глава 13

Амилоидоз

В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко

Определение

Амилоидоз – группа заболеваний, отличи
ком которых является отложение в тканях и
лярного белка амилоида. К общим свойствам а
ся конгофилия и двойное лучепреломление в
свете, обусловленные кросс-β-складчатой ко
лоидной фибриллы.

Коды по МКБ-10

- E85. Амилоидоз.
- Исключено: болезнь Альцгеймера (G30).
  - E85.0. Наследственный семейный амил
    патии.
  - E85.1. Нейропатический наследственны
  - E85.2. Наследственный амилоидоз неут
  - E85.3. Вторичный системный амилоидо
  - E85.4. Ограниченный амилоидоз.
  - E85.8. Другие формы амилоидоза.
  - E85.9. Амилоидоз неуточненный.

Эпидемиология

Существенно различается частота встре
форм амилоидоза. Локальный старческий
сердий, обусловленный депозицией предсе
ретического фактора (AANF), характери
распространенностью среди пациентов стар
диагностируют системные формы амилоидоз
AL-амилоидоз ежегодно выявляется с частот
млн жителей США, заболеваемость АА-ами
от частоты заболеваний, характеризующи
секрецией острофазового SAA-белка. В е
нах амилоидоз обнаруживают у 10% больны

артритом. Семейный амилоидоз на территории нашей страны встречается нечасто.

Профилактика

Основным методом первичной профилактики АА-амилоидоза является эффективное лечение хронических воспалительных заболеваний.

Профилактика семейного амилоидоза включает меры по скрининговому молекулярно-генетическому обследованию населения в очагах распространения заболевания на носительство амилоидогенных мутаций белков-предшественников: транстиретина, фибриногена, аполипопротеина А1 и др.

Скрининг

У всех больных с хроническими воспалительными заболеваниями необходимо проводить динамическое наблюдение за уровнем С-реактивного белка, изменениями в клиническом анализе мочи. Постоянно высокий уровень С-реактивного белка, особенно в сочетании с анемией хронических заболеваний, указывает на высокий риск осложнения вторичным АА-амилоидозом. Обычно наиболее ранним признаком уже развившегося амилоидоза является протеинурия. Ранняя диагностика AL-амилоидоза возможна при выявлении секреции моноклональных легких цепей иммуноглобулинов. К наиболее оптимальным методам такого скрининга относятся электрофорез сыворотки и мочи с применением иммунофиксации и метод Freelite для количественного выявления свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов в крови.

Классификация

В основу современной классификации амилоидоза (ВОЗ, 1993) положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (в настоящее время известно более 20 таких белков). Согласно этой классификации вначале приводится тип амилоида, указывается известный белок-предшественник и уже потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида: А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), β_2M (β_2-микроглобулин) и др. (табл. 13-1).

С клинических позиций целесообразно разделение амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы. Системные формы характеризуются вовлечением многих орга-

Таблица 13-1. Классификация амилоидоза

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла–Уэльса
AL	λ, κ Легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях — идиопатический при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и иных видов амилоидоза, системный старческий амилоидоз
$A\beta_2M$	β_2-Микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoA1	Аполипопротеин А1	Амилоидная полинейропатия (III тип по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
Aβ	β-Белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
$APrP^{Sc}$	Прионовый белок	Болезнь Кройтцфельда–Якоба, болезнь Герстманна–Штраусслера–Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

нов и систем организма и нередко тяжелым прогрессирующим течением, при этом используют специфические методы антиамилоидной терапии. Для лечения локальных форм амилоидоза применяют в основном традиционные методы коррекции функции вовлеченного органа, используемые врачами узких специальностей.

АА-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, а также при хронических нагноениях, туберкулезе, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника (SAA) — острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.

Иной тип амилоидоза может развиваться у больных с миеломной болезнью. Патогенез и подходы к лечению этого типа амилоидоза не отличаются от патогенеза и лечения первичного AL-амилоидоза. AL-амилоидоз является таким же проявлением плазмоклеточной дискразии, как и множественная миелома, и может рассматриваться, скорее, как сочетанный конкурирующий процесс, а не осложнение миеломы. В этой связи термин «вторичный» менее применим для характеристики AL-амилоидоза.

Кроме миеломной болезни AL-амилоидоз может сочетаться и с другими В-клеточными опухолями (болезнь Вальденстрема и др.). Все клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором — В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-лимфоцитов в костном мозге, который продуцирует амилоидогенные иммуноглобулины. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмоцитов, локализующихся вне костного мозга, в этом случае может развиваться локальный амилоидоз; наиболее известны локальные формы AL-амилоидоза трахеи, бронхов и гортани, а также мочевого пузыря. Предшественниками AL-амилоидоза служат легкие цепи (light chains) моноклонального иммуноглобулина, чаще λ-, реже κ-типа.

К ATTR-амилоидозу относятся семейная амилоидная полиневропатия (реже сердца и других органов) с аутосомно-доминантным типом наследования, системный старческий амилоидоз. Сывороточным белком-предшественником амилоидоза в этой группе является транстиретин (transthyretin — TTR), первично синтезируемый в печени. Наследственный семейный амилоидоз является результатом точечной мутации в гене,

ответственном за синтез молекулы транс
семейного наследственного амилоидоза мо
ные формы и других белков – аполипопрот
фибриногена Aα, лизоцима.

К ATTR-амилоидозу относится также сис
амилоидоз. Однако, в отличие от наследс
амилоидоза, в его основе лежит нормальны

При Aβ$_2$M-амилоидозе (диализном) бе
ником является β$_2$-микроглобулин (β$_2$M),
труется через большинство диализных ме
го типа и задерживается в организме. Ур
β$_2$-микроглобулина у больных на длительном
шается в 20–70 раз, что служит основой для
через 7 лет амилоидоза.

В группе локальных форм амилоидоза
нены старческие, среди которых, в свою оче
выделение эндокринных форм. К эндокр
му локальному амилоидозу относится ам
поджелудочной железы (AIAPP), обусло
ей амилина, продукта инсулинпродуцирую
неэндокринных старческих амилоидозов
представляет церебральный амилоидоз (Aβ
тривают как основу церебральной деменци

Этиология и патогенез

В настоящее время амилоидогенез рассма
факторный процесс, в результате которого в
образуются нестабильные белки-предшеств
щие агрегаты и затем амилоидные фибриллы
значение придают наследуемой или приобр
генности основного белка-предшественника
лизации амилоидогенного потенциала бел
необходимо воздействие дополнительны
как воспаление, возраст, физико-химические

У человека и животных количество SAA п
раз при воспалительных процессах, опухоля
получены доказательства существования у ч
молекулярных форм SAA-протеина, амило
торых из них, по-видимому, объясняется р
только у части больных с хроническими
заболеваниями, несмотря на повышенную в

Диагностика

В клинической практике наибольшее зн
и AL-типы системного амилоидоза.

Для вторичного АА-амилоидоза характерно более раннее начало, чем для первичного. При этом 80% больных обращаются к врачу в период возникновения нефротического синдрома различной степени тяжести, развившегося после длительного течения хронического воспалительного заболевания — ревматоидного артрита, остеомиелита, периодической болезни и др. Такие больные в основном жалуются на отеки и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания.

Наиболее тяжелая и разнообразная клиническая картина отмечается у больных AL-амилоидозом. К ведущим жалобам у таких больных относятся одышка различной степени, явления ортостатизма, синкопальные состояния, обусловленные сочетанием амилоидоза сердца и ортостатической гипотензии, одновременно обычно наблюдают отеки, обусловленные нефротическим синдромом. Характерна выраженная потеря массы тела вследствие нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией. Другая причина снижения массы тела — наблюдающаяся у 25% больных моторная диарея.

Поражение почек — ведущий клинический признак АА- и AL-амилоидоза. При АА-амилоидозе почки бывают вовлечены в патологический процесс практически у всех больных, при AL-типе нефропатию выявляют у 80–90% больных. Поражение почек наблюдают и у больных многими формами семейного амилоидоза (AFib, ALys, AGel и др.).

Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, ХПН. При AL-амилоидозе стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчетливо.

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

Поражение сердца отмечают у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у части больных ATTR-амилоидозом. В результате замещения миокарда амилоидными массами развивается рестриктивная кардиопатия.

Клинически определяют кардиомегалию, рано развивается сердечная недостаточность, которая быстро прогрессирует и почти у 50% больных, наряду с аритмиями, бывает причиной смерти. Нарушения ритма и проводимости при AL-амилоидозе многообразны: мерцательная аритмия, наджелудочковая тахи-

кардия, синдром преждевременного возбуж
различные блокады и синдром слабости си

Вследствие отложения амилоида в ко
возможно развитие инфаркта миокарда,
на аутопсии у 6% больных.

Основным признаком амилоидоза серд
снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*.
инфарктоподобный тип ЭКГ. Наиболее а
выявления признаков амилоидной кардио
ЭхоКГ, с помощью которой можно диагн
тричное утолщение стенок желудочков, дил
утолщение клапанов с регургитацией кров
перикарда, признаки диастолической дис
(наиболее характерен рестриктивный тип н
ческой функции).

Серьезным патологическим признаком
служит ортостатическая артериальная ги
наблюдают у 11% больных в момент уста
Обычно этот симптом связан с дисфункцией
ной системы (амилоидоз нервных сплетени
лых случаях сопровождается синкопальн
Артериальная гипотензия бывает также у
зом АА-типа.

Клинически значимое поражение дых
отмечают редко, в основном при локаль
альном варианте AL-амилоидоза. Одним и
болезни может быть охриплость голоса вс
амилоида в голосовых связках. В легких ам
ся преимущественно в альвеолярных перег
привести к развитию кашля и одышки)
Рентгенологическая картина неспецифична

Наиболее частым желудочно-кишеч
AL-амилоидоза, отмечаемым почти у 25
тяжелая моторная диарея с вторичным нару
Основной причиной тяжелой диареи при эт
ция вегетативных нервных сплетений ки
синдром нарушенного всасывания развивае
у 4–5% больных. При АА-амилоидозе эт
также возможны, в том числе как единств
проявление амилоидоза.

Поражение печени при АА- и AL-ам
ют практически в 100% случаев, при эт
ют небольшое увеличение печени и 3–4-
γ-глутамилпептидазы и щелочной фосфат
жение печени с выраженной гепатомегал

признаками холестаза отмечается значительно реже (у 15–25% больных) и более характерно для AL-амилоидоза. Несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени обычно остается сохранной. Редким признаком амилоидоза печени бывает внутрипеченочная портальная гипертензия, которая чаще сочетается с выраженной желтухой, холестазом, печеночной недостаточностью и свидетельствует о далеко зашедшем поражении печени. Увеличение селезенки, обусловленное амилоидным поражением, возникает у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени.

Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической невропатии и вегетативной дисфункции, отмечают у 17% больных AL-амилоидозом и у пациентов с семейной амилоидной невропатией разных типов (ATTR, AApoA1 и др.). Клиническая картина невропатии при всех типах амилоидоза практически одинаковая. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают главным образом сенсорные нарушения, в дальнейшем присоединяются двигательные нарушения. Трофические расстройства проявляются снижением массы тела.

Дисфункции вегетативной нервной системы часто манифестируют ортостатической артериальной гипотензией (см. выше), иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин.

У 20% больных амилоидозом AL-типа и у большинства больных диализным амилоидозом выявляют синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I–III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара.

Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных первичным амилоидозом. Для него характерно разнообразие проявлений, наиболее частыми из которых бывают параорбитальные геморрагии (патогномоничны для AL-амилоидоза), возникающие при малейшем напряжении (кашель, натуживание). Периорбитальные геморрагии сравнивают с «глазами енота» или геморрагическими «очками». Геморрагии в дальнейшем прогрессируют, возникают при трении кожи, бритье, пальпации живота, охватывают значительные участки тела и провоцируют формирование трофических нарушений на коже, вплоть до пролежней. Описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания. Нередко наблюдают индурацию кожи, аналогичную склеродермической.

Поражение опорно-двигательного ап
для пациентов с диализным амилоидозом:
вается в костях, суставном хряще, синовии.
Наиболее часто отмечают триаду признаков
периартрит, синдром запястного канала и по
ных влагалищ сгибателей кисти, приводяще
тельных контрактур пальцев. Кроме того, х
кистозного поражения костей запястья и
костей из-за отложения амилоида. Со врем
увеличиваются в размерах, становясь причи
переломов. Частым признаком диализного
также деструктивная спондилоартропатия
идного поражения межпозвонковых диско
в шейном отделе позвоночника.

Амилоидные отложения в мышцах чаще
вичном амилоидозе. Они проявляются п
(гипертрофированный мышечный рельеф
снижении мышечной силы) или атрофией
пертрофией мышц нередко сочетается ма
гномоничный симптом AL-амилоидоза, от
у 20% больных. В тяжелых случаях макр
затрудняет прием пищи и речь (язык может
вой полости, больные часто поперхиваю
нечленораздельной), но и приводит к обстр
путей. При АА-амилоидозе она не развивае

Клинические проявления других типов
руют в зависимости от основной локали
депозитов, распространенность которых
значительной, при этом клиническая карт
нать проявления AL-амилоидоза.

Лабораторно-инструментальные исследо

При клиническом исследовании крови в
стойкое и значительное увеличение СОЭ,
уже на ранних стадиях заболевания. Почти
амилоидозом АА- и AL- типов обнаружива

Для амилоидоза AL-типа характерно н
Джонса в моче, наиболее точным методом
рого является электрофорез мочи с приме
сации. В крови при обычном электрофоре
иммуноглобулин (М-градиент) выявляют п
амилоидозом AL-типа, более информативн
нофиксации. Концентрация М-градиента у
амилоидозом, в отличие от пациентов с м
не превышает 30 г/л в крови и 2,5 г/сут

время разработан метод количественного определения свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов в крови (метод Freelite), позволяющий эффективно мониторировать течение AL-амилоидоза и эффективность его лечения.

Кроме выявления моноклональной гаммапатии, всем больным AL-амилодиозом должна быть проведена стернальная пункция или трепанобиопсия с целью выявления плазмоклеточной дискразии — причины этого типа амилоидоза. При первичном амилоидозе количество плазматических клеток составляет в среднем 5%, однако у 20% больных оно превышает 10%. При амилоидозе, ассоциированном с миеломной болезнью, среднее количество плазматических клеток достигает 30%.

Предполагаемый на основании клинических и лабораторных данных амилоидоз необходимо подтвердить морфологически обнаружением амилоида в биоптатах тканей.

Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки, при которой выявляют амилоид в 80% случаев амилоидоза AL-типа. К преимуществам этой процедуры, кроме информативности, относят также редкость развития кровотечений. Наиболее часто для диагностики разных типов амилоидоза проводят биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени. Биопсия слизистого и подслизистого слоя прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных, а биопсия почки — практически в 100% случаев.

Биопсийный материал для выявления амилоида необходимо окрашивать конго-красным. При световой микроскопии амилоид выглядит как аморфная эозинофильная масса розового или оранжевого цвета, а при микроскопии в поляризованном свете обнаруживают яблочно-зеленое свечение этих участков из-за феномена двойного лучепреломления.

Современная морфологическая диагностика амилоидоза включает не только обнаружение, но и типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику. Наиболее эффективным методом типирования амилоида служит иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против АА-белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β_2-микроглобулина).

Лечение

По современным представлениям, целью терапии амилоидоза любого типа является уменьшение (или, если возможно, удаление) количества белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болез-

ни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение агрессивных методов лечения. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью этих видов лечения, включает стабилизацию или восстановление функции жизненно важных органов, а также предотвращение функциональных нарушений, что увеличивает продолжительность жизни больных.

Лечение АА-амилоидоза

Целью терапии вторичного амилоидоза является подавление продукции белка-предшественника SAA, что достигают лечением хронического воспаления, в том числе и хирургическим путем (секвестрэктомия при остеомиелите, удаление доли легкого при бронхоэктатической болезни), опухоли, туберкулеза. Особое значение в настоящее время придают лечению ревматоидного артрита, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. Базисная терапия ревматоидного артрита цитостатическими ЛС — метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом, назначаемая на длительный срок (более 12 мес), способствует снижению развития амилоидоза. У пациентов с уже развившимся амилоидозом лечение цитостатиками позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амилоидной нефропатии. В результате подобной терапии отмечают снижение протеинурии, купирование нефротического синдрома, стабилизацию функций почек. У части пациентов удается предотвратить развитие ХПН или замедлить ее прогрессирование, что существенно улучшает прогноз. Об эффективности лечения цитостатиками свидетельствует также нормализация концентрации С-реактивного белка в крови. Средством выбора для лечения АА-амилоидоза при периодической болезни служит колхицин. При его постоянном приеме можно полностью прекратить рецидивирование приступов у большинства больных, предотвращая у них также развитие амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный, возможно пожизненный, прием колхицина в дозе 1,8–2,0 мг/сут приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации нефротического синдрома, уменьшении или исчезновении протеинурии у больных с нормальной функцией почек. При наличии ХПН начальную дозу ЛС уменьшают в зависимости от величины клубочковой фильтрации, хотя в случае снижения концентрации креатинина в крови возможно повы- шение дозы до стандартной. Колхицин также предотвращ рецидив амилоидоза в трансплантированной почке. Бол хорошо переносят данное ЛС. При диспепсии (наиболее побочном эффекте колхицина) нет необходим

и она, как правило, исчезает самостоятельно или при назначении ферментных препаратов. Пожизненный прием колхицина безопасен. Антиамилоидный эффект колхицина основан на его способности в эксперименте подавлять острофазовый синтез белка-предшественника SAA, блокировать образование амилоидускоряющего фактора, что тормозит образование фибрилл амилоида. Если эффективность колхицина при амилоидозе в рамках периодической болезни не вызывает сомнений, то работ, свидетельствующих о его успешном применении у больных вторичным амилоидозом, пока недостаточно. Кроме колхицина, при АА-амилоидозе применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений. Однако использование его в высоких дозах (не менее 10 г/сут), необходимых для успешного лечения, ограничено из-за крайне неприятного запаха, который исходит от больных при его приеме.

Лечение AL-амилоидоза

При AL-амилоидозе, как и при миеломной болезни, цель лечения заключается в подавлении пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. Этого достигают при назначении мелфалана (0,15 мг/кг в 1–4-й день) в сочетании с преднизолоном (0,8 мг/кг в 1–7-й день с последующей отменой в течение недели) или дексаметазоном (20 мг/сут в 1–4, 9–12 и 17–21-й день). Лечение продолжают 12–24 мес с интервалом 4–6 нед. У больных ХПН (СКФ менее 40 мл/мин) дозу мелфалана уменьшают на 50%. В случае прогрессирования амилоидоза в течение 3 мес от начала лечения терапию необходимо прекратить. Несомненными признаками эффективности терапии через 12 мес являются уменьшение протеинурии на 50% без нарушения функций почек, нормализация концентрации креатинина в крови, повышенной до начала лечения, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения, а также уменьшение на 50% содержания моноклонального иммуноглобулина в крови и моче. Однако длительное (не менее 12 мес) лечение можно провести не всем больным, поскольку прогрессирование болезни опережает достижение положительного эффекта мелфалана. Мелфалан обладает миелотоксическими свойствами и может привести к развитию острого лейкоза или миелодисплазии.

Лечение более агрессивными схемами полихимиотерапии с включением винкристина, доксорубицина, циклофосфана, мелфалана, дексаметазона в разных комбинациях при AL-амилоидозе (не только в рамках миеломной болезни, но и при первичном амилоидозе), несмотря на большую эффективность, сопровождается существенными побочными эффектами (тяже-

лый агранулоцитоз, декомпенсация сердеч
что ограничивает их применение. Наибо
стью отличается химиотерапия высокими д
аутологичными стволовыми клетками. Бо
вливают мелфалан в дозе 200 мг/м² поверх
дующим введением аутологичных стволов
крови. Аутологичные стволовые клетки
лейкофереза крови больного после предва
лизации из костного мозга под влиянием ве
нулоцитарного колониестимулирующего фа
исключении факторов риска непереносим
эффект получают у 60% больных. У больн
симптомами амилоидоза сердца, ортостати
диареей, наличием желудочно-кишечных кр
незе, а также у больных старше 70 лет с ам
нием двух и более систем организма провед
высокими дозами не рекомендуется.

Лечение диализного амилоидоза

Цель лечения — уменьшение к
предшественника, что, однако, труднодос
отсутствуют способы подавления его прод
увеличить клиренс β_2-микроглобулина путе
менных методов очищения крови — гемодиа
тетических мембранах, которые позволяют у
β_2-микроглобулина. Наиболее эффективны
ния содержания β_2-микроглобулина в кро
плантация почки, что сопровождается быст
клинических признаков амилоидоза. Одна
лоида в костях сохраняются долгие годы. Р
заболевания, по-видимому, связана с прот
действием иммуносупрессивной терапии по
и в меньшей степени с прекращением проце

Лечение наследственной амилоидной нев

Средством выбора лечения ATTR-ами
трансплантация печени, при которой удаетс
синтеза амилоидогенного предшественника
ции, если отсутствуют признаки далеко зап
пациента можно считать практически излеч

Заместительная почечная терапия

Поскольку ХПН является одной из осно
ти больных системным амилоидозом, пров
за или постоянного амбулаторного перито

позволяет улучшить прогноз. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от его типа, сопоставима с выживаемостью больных с другими системными заболеваниями и сахарным диабетом. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, поскольку нет необходимости в постоянном сосудистом доступе, отсутствует артериальная гипотензия во время процедуры диализа, а у больных амилоидозом AL-типа во время процедуры возможно удаление легких цепей иммуноглобулинов. Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах системного амилоидоза. Пятилетняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65 и 62% соответственно и сопоставима с таковыми показателями других групп больных ХПН.

Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он может быть причиной потери трансплантата всего у 2–3% больных.

Все больные АА-амилоидозом нуждаются в регулярном наблюдении нефролога и специалиста по заболеванию, приведшему к АА-амилоидозу (ревматолог, фтизиатр, онколог, хирург-ортопед и др.).

Информация для пациентов

Диагноз амилоидоза должен быть обсужден с пациентом и ближайшими родственниками или людьми, которые будут обеспечивать уход за больным; этому необходимо уделить достаточно времени. Учитывая необходимость применения агрессивных методов лечения, предоставленная информация должна обеспечить полный контакт с пациентом, его согласие на лечение. Пациенту следует сообщить, что лечение часто не позволяет предотвратить прогрессирование заболевания, однако при этом необходимо акцентировать внимание на возможности улучшении качества жизни и увеличения ее продолжительности. Все рекомендации должны быть даны в письменной форме, доступной для пациента и медицинских работников, к которым пациент намерен обращаться в процессе лечения. Необходимо также информировать пациента о специализированных центрах по изучению амилоидоза (например Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева).

Прогноз

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, сте-

пени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания.

Наиболее серьезен прогноз при амилоидозе AL-типа. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных амилоидозом этого типа составляет лишь 13,2 мес. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 мес) и ортостатической артериальной гипотензией (8 мес). При наличии миеломной болезни прогноз амилоидоза AL-типа ухудшается, уменьшается продолжительность жизни пациентов до 5 мес. Наиболее частыми причинами смерти больных амилоидозом AL-типа бывают сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%). Прогноз при AA-амилоидозе более благоприятный и зависит главным образом от характера предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Средняя продолжительность жизни больных амилоидозом этого типа от момента верификации диагноза составляет 30–60 мес. Эффективное лечение предрасполагающих заболеваний, в том числе полное излечение туберкулеза или хронических нагноений, не исключает возможности развития амилоидоза в дальнейшем, однако замедляет его прогрессирование, улучшая прогноз. Основной причиной смерти больных амилоидозом AA-типа является почечная недостаточность.

Прогноз амилоидоза почек по сравнению с другими гломерулярными болезнями, в том числе диабетической нефропатией, считают наихудшим, за исключением быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

Глава 14

Поражение почек при тромботических микроангиопатиях

Н.Л. Козловская

14.1. Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Синонимы

По имени описавших данные заболевания авторов гемолитико-уремический синдром (ГУС) называют синдромом Гассера, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) – синдромом Мошковица.

Определение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинико-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Морфологически ТМА представляет собой тип повреждения сосудов МЦР, представленный отеком и отслойкой эндотелиальных клеток от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного материала, внутрисосудистым микротромбообразованием с окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин. Клинически ТМА проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лихорадкой и поражением различных органов, главным образом почек и ЦНС.

ГУС и ТТП – заболевания со сходной клинической картиной, гистологическую основу которых составляет ТМА. В основе их разграничения до недавнего времени лежали различия в возрасте больных и преимущественной локализации микроангиопатического процесса. ГУС рассматривали как имеющее инфекционную природу заболевание детей, проявляющееся

главным образом поражением почек с разви
как системную форму ТМА взрослых с
поражением ЦНС. Однако четкая диффере
гиопатических синдромов у взрослых пац
поскольку во многих случаях неврологич
сочетаются с тяжелой ОПН. В связи с эт
ской практике ГУС и ТТП можно было рас
используя термины «ГУС/ТТП» или «ТМ
патогенез ГУС и ТТП расшифрован, стало
вить точный диагноз.

Коды по МКБ-10

- D59.3. Гемолитико-уремический синдр
- D69. Пурпура и другие геморрагически
  - ❖ D69.5. Вторичная тромбоцитопения.

Эпидемиология

ГУС, вызываемый энтерогеморрагическо
причина ОПП у детей. Заболеваемость тип
ляет 1,5–2,1 случая на 100 тыс. детей в год
у мальчиков и девочек. Наиболее часто бол
от 9 мес до 4 лет (6:100 000 в год). У взрос
типичным ГУС снижается до 1:100 000. Т
пространен повсеместно в мире, его вспышк
демический характер. Заболеваемость хара
ными колебаниями с пиком в летние месяц
атипичным ГУС (аГУС) составляет 10% заб
ным ГУС. Заболеваемость ТТП долго не
случая на 100 тыс. населения в год, за пос
она выросла до 0,45 случая на 100 тыс. насе
преимущественно женщины в возрасте 20–4

Профилактика

Профилактика типичного ГУС заключает
леваемости геморрагическим колитом, во
рого являются микроорганизмы, продуцир
(*Shigella dysenteriae* I типа) и веротоксин
токсин (*E. coli*). Поскольку природный резе
ГУС — домашний скот, следует соблюдать
вращению бактериальной контаминации м
продуктов, а также воды. В детских учреж
мание необходимо уделять санитарно-прот
мероприятиям, тщательному контролю кач
цесса ее приготовления.

Способы профилактики аГУС и ТТП не р

Скрининг

Скрининг типичного ГУС не проводят. Скрининг на выявление аГУС и ТТП следует осуществлять у всех пациентов, госпитализируемых с признаками поражения ЦНС и почек в сочетании с тяжелой анемией и тромбоцитопенией.

- Рекомендуемые методы скрининга: расспрос, ознакомление с анамнезом (выявляют характерные жалобы — см. ниже), общий анализ крови [обнаруживают анемию с характерными признаками микроангиопатического гемолиза (шизоциты в мазке периферической крови) и тромбоцитопению]; биохимический анализ крови (у больных с гемолитической анемией выявляют повышение уровня креатинина сыворотки и ЛДГ более 500 МЕ/мл).

Классификация

Общепринятой классификации ТМА не существует. Наиболее распространено выделение первичных и вторичных форм. Современная классификация предлагает выделять формы ТМА с уточненной и неизвестной этиологией.

1. ТМА с уточненной этиологией.
   - ✧ Индуцированная инфекцией:
     - – шига-токсин-продуцирующими бактериями (энтерогеморрагическая *E. coli*, *S. dysenteriae* I типа);
     - – *Streptococcus pneumonia*, продуцирующим нейраминидазу.
   - ✧ Обусловленная нарушениями регуляции комплемента:
     - – генетическими (генетически детерминированный дефицит факторов H, I, мутации факторов MCP, B, C3-компонента комплемента);
     - – приобретенными (иммуноопосредованный дефицит фактора H).
   - ✧ Обусловленная дефицитом протеиназы ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда:
     - – вследствие генетических нарушений ADAMTS13;
     - – вследствие приобретенного дефицита ADAMTS13 (аутоиммунного).
2. ТМА с неизвестной этиологией, ассоциированная:
   - ✧ с беременностью и родами (преэклампсия, HELLP-синдром);
   - ✧ системными заболеваниями (СКВ, АФС, системная склеродермия);
   - ✧ злокачественной артериальной гипертензией;
   - ✧ гломерулопатией;
   - ✧ злокачественными опухолями, их химио- и радиотерапией;

- трансплантацией и ингибиторами кальцинерина;
- ВИЧ-инфекцией;
- наследственной патологией, не указанной в пункте 1;
- неклассифицированная.

Поскольку природа первичных форм ТМА сегодня считается установленной, некоторые исследователи предлагают новую терминологию взамен традиционных названий: STEC-ГУС — вместо типичный ГУС, комплементопосредованная ТМА — вместо атипичный ГУС, ТМА, опосредованная дефицитом ADAMTS13 — вместо ТТП.

Клиническая картина

Основные симптомы ТМА — тромбоцитопения, гемолитическая анемия, нарушение функции почек — непосредственно связаны с внутрисосудистым тромбообразованием. Тромбоцитопения является следствием потребления тромбоцитов в процессе распространенного тромбообразования, микроангиопатическая гемолитическая анемия — результатом механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими микроциркуляторное русло. Нарушение функции почек чаще всего проявляется ОПП вследствие ишемии, обусловленной уменьшением перфузии органа в результате тромботической окклюзии внутрипочечных сосудов. Другими наиболее частыми клиническими симптомами ТМА являются лихорадка и поражение ЦНС.

Анемия развивается в сроки от 1 до 3 нед от начала болезни, у большинства больных значительно выражена, и в 75% случаев требуется гемотрансфузии. Тяжесть анемии не коррелирует со степенью ОПП. Наличие гемолиза подтверждают высокий ретикулоцитоз, повышение уровня непрямого билирубина, снижение гаптоглобина и появление свободного гемоглобина в крови. Наиболее чувствительным маркёром гемолиза, напрямую связанным с его выраженностью, является повышение уровня ЛДГ. Крайне высокий уровень ЛДГ при ТМА обусловлен как ее освобождением из эритроцитов, так и ишемическим повреждением органов. Сывороточная ЛДГ служит также критерием ответа на терапию. Микроангиопатическая природа гемолиза подтверждается отрицательной реакцией Кумбса и обнаружением в мазке периферической крови деформированных, измененных эритроцитов — шизоцитов. Для ТМА высокоспецифично количество шизоцитов, превышающее 1%.

Тромбоцитопения больше выражена при ТТП, чем при ГУС. В дебюте ТТП количество тромбоцитов нередко снижается до 20 тыс. /мкл и менее, при ГУС — обычно до 30–100 тыс./мкл. Тромбоцитопения сохраняется в течение

7–20 сут, но ее выраженность и продолжительность не коррелируют с тяжестью болезни.

Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево отмечается у больных с типичным ГУС, при аГУС и ТТП количество лейкоцитов не меняется. Выраженность лейкоцитоза при ГУС является прогностически неблагоприятным фактором.

В **общем анализе мочи** выявляют протеинурию не более 1–2 г/сут, у половины больных — без изменений мочевого осадка.

Биохимический анализ крови: выявляют повышение уровня креатинина сыворотки, калия, мочевой кислоты, в редких случаях — гипопротеинемию и гипоальбуминемию вследствие нефротического синдрома. В редких случаях обнаруживают гипергликемию вследствие ТМА поджелудочной железы. У больных желтухой выявляют повышение концентрации билирубина, особенно непрямого.

Иммунологический анализ крови необходим для диагностики или оценки активности системных заболеваний, при которых возможно развитие ТМА. Всем пациентам с подозрением на ТТП и ГУС показано определение общей гемолитической активности комплемента и содержания С3-компонента. Гипокомплементемию можно обнаружить при аГУС и ТТП у больных СКВ.

Изменения **свертывающей системы крови** отмечают у небольшого числа больных ГУС/ТТП в виде повышения уровня продуктов деградации фибрина, удлинения тромбинового времени. Активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время сохраняются в нормальных пределах, концентрация фибриногена, как правило, нормальная.

Патоморфология почек

При всех формах ТМА независимо от основных патогенетических механизмов гистологическая картина одинаковая. Она характеризуется отеком эндотелиальных клеток, их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства, накоплением в нем вновь образованного аморфного мембраноподобного материала и тромбозом сосудов малого калибра с полной или частичной окклюзией просвета. При типичном ГУС изменения локализуются преимущественно в МЦР почек, при аГУС и ТТП чаще носят системный характер и, кроме почек, обнаруживаются в сосудах головного мозга, сердца, поджелудочной железы. В почках повреждение эндотелия и тромбоцитарно-фибриновые тромбы наиболее часто выявляют в капиллярах клубочков (гломерулярный тип поражения), артериолах и мелких артериях (артериолярный тип). Типичный

ГУС у детей до 2 лет характеризуется преимущественно гломерулярным типом поражения, имеющим благоприятный прогноз. Для более старших детей и взрослых аГУС или ТТП характерен артериолярный тип поражения с тромбозом приносящих артериол, приводящим к ретракции капиллярных петель и ишемии клубочков, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. При хроническом течении ТМА гистологическая картина соответствует ФСГС, развивающемуся как следствие длительной ишемии. Поражение сосудов характеризуется резким сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и тромбоза, иногда с некрозом сосудистой стенки, миоинтимальной пролиферацией при острой ТМА и фиброзом интимы нередко с полной окклюзией просвета артерий — при хронической ТМА. Изменения канальцев и интерстиция при ТМА неспецифичны и зависят от выраженности и распространенности гломерулярного и сосудистого поражения. Иммуногистохимическое исследование при всех видах ТМА выявляет депозиты фибрина в капиллярах клубочков и артериолах.

Патогенез и особенности клинической картины при ГУС и ТТП

Типичный ГУС (STEC-ГУС)

Большинство случаев ГУС (90% у детей и около 50% у взрослых) связано с кишечной инфекцией. Наиболее частым возбудителем является кишечная палочка (у 90% пациентов выявляют *E. coli* серотипа O157:H), продуцирующая шигоподобный токсин, практически идентичный мощному экзотоксину *S. dysenteriae* I типа, также вызывающему ГУС. Это привело к появлению новой аббревиатуры в названии болезни: STEC (***s**higa **t**oxin **E**. coli*) -ГУС. Поскольку развитию ОПП предшествует диарея, заболевание называли также Д + ГУС или постдиарейным ГУС. STEC-ГУС развивается после перенесенной кишечной инфекции у 5–10% больных. Источником инфекции в большинстве случаев служит контаминированная пища или вода. Попадая в кишечник, *E. coli* вызывает развитие геморрагического колита за счет воздействия шига-токсина на эпителиоциты слизистой. После попадания шига-токсина в системную циркуляцию он индуцирует эндотелиальное повреждение в сосудах МЦР почек, где связывается со специфическими гликолипидными рецепторами на поверхности эндотелия капилляров клубочков, проникает в клетки и приводит к их гибели, ингибируя синтез белка. Действуя синергично с бактериальным липополисахаридом (эндотоксином), шига-токсин индуцирует локальный синтез провоспалитель-

ных цитокинов — ФНО-α, ИЛ-1β, что стимулирует активацию нейтрофилов в поврежденном участке сосуда с последующим высвобождением токсических для сосудистой стенки медиаторов и усугубляет повреждение эндотелиальных клеток. Кроме того, шига-токсин вызывает непосредственную активацию тромбоцитов, усиливая микротромбообразование, индуцированное повреждением эндотелия.

Типичный ГУС наиболее часто развивается у детей до 2 лет. Развернутой клинической картине предшествует продромальный период в виде кровавой диареи, у большинства детей — с рвотой и умеренной лихорадкой продолжительностью в среднем 6–7 дней. Возможны интенсивные абдоминальные боли, имитирующие картину острого живота. ГУС манифестирует олигоанурией, резкой бледностью, слабостью, заторможенностью. Иногда развивается желтуха или кожная пурпура.

Поражение почек представлено у большинства больных ОПП с олигурией, в 50% случаев требующее лечения ГД. В редких случаях нарушение функции почек выражено незначительно. Продолжительность анурии в среднем составляет 7–10 дней, длительная анурия прогностически неблагоприятна. У большинства пациентов отмечают мягкую или умеренную артериальную гипертензию. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией (<1–2 г/с) и микрогематурией, однако возможно развитие макрогематурии и массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома. К моменту поступления в стационар пациенты либо обезвожены вследствие кишечных потерь жидкости, либо, что бывает чаще, гипергидратированы из-за анурии.

Поражение сердца наблюдается редко и проявляется острой сердечной недостаточностью вследствие сочетания гипергидратации, артериальной гипертензии, тяжелой анемии и уремии.

Поражение ЦНС отмечается у 25% детей. Чаще всего наблюдаются судороги, сонливость, спутанность сознания, нарушения зрения, афазия, в редких случаях — кома.

Поражение ЖКТ развивается вследствие выраженных микроциркуляторных расстройств и может быть представлено инфарктом или перфорацией кишки, кишечной непроходимостью. У 30–40% больных отмечают гепатоспленомегалию, у 20% — панкреатит.

В редких случаях у больных с ГУС наблюдают поражение легких, глаз, рабдомиолиз.

Атипичный ГУС (комплемент-опосредованная ТМА)

Примерно у 10% пациентов с ГУС заболевание не связано с инфекцией и классифицируется как аГУС. Атипичный

ГУС представляет собой системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом: 25% больных умирают в момент первого острого эпизода, у 50% болезнь быстро прогрессирует, приводя к развитию терминальной ХПН в течение года с момента начала. Менее чем у 20% больных с аГУС носит семейный характер, развиваясь, по крайней мере, у двух членов одной семьи. В большинстве случаев аГУС классифицируется как спорадический в связи с отсутствием семейного анамнеза. В основе аГУС лежит хроническая неконтролируемая активация системы комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР — комплементопосредованной ТМА. Причиной этого являются генетически обусловленные нарушения регуляторных белков альтернативного пути комплемента, которые вызваны мутациями генов, кодирующих синтез этих протеинов. Основными белками, регулирующими активность альтернативного пути, служат плазменные протеины — факторы комплемента H (CFH), I (CHI), B (CHB), а также мембраносвязанные — мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин. Их функция заключается в предотвращении чрезмерной активации комплемента и защите от повреждения собственных клеток и тканей организма. Мутации в генах регуляторных белков приводят к их количественному или чаще к функциональному дефициту, следствием чего является избыточная бесконтрольная активация комплемента. Последняя вызывает активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов, индуцируя воспаление и множественные тромбозы с окклюзией сосудов МЦР в различных органах. Несмотря на несомненную генетическую природу аГУС, мутации выявляют лишь у 50–60% больных, чаще при семейных формах. Наиболее часто — в 20–30% случаев — обнаруживают мутации CFH. Реже причиной дефицита CFH является выработка ингибиторных антител к нему, которые находят у 6–10% больных с аГУС. Роль активации комплемента в развитии аГУС подтверждает снижение уровня C3-компонента в плазме крови у больных как с семейной, так и спорадической формой заболевания.

Атипичный ГУС чаще диагностируют у детей и подростков, однако почти половина пациентов заболевают в возрасте старше 25 лет. У 70% больных выявляют триггерные факторы, инициирующие развитие заболевания, чаще всего респираторную вирусную инфекцию или гастроэнтерит (рвота, диарея). Кроме того, аГУС развивается после применения некоторых лекарственных препаратов, у пациентов со злокачественной артериальной гипертензией, гломерулопатиями, а также *de novo* в трансплантате почки. У 10–15% женщин с аГУС заболе-

вание манифестирует во время беременности или после родов. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что мутации генов регуляторных белков комплемента являются, скорее, не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию аГУС. Реализация такой предрасположенности возможна при воздействии триггерных механизмов, стимулирующих дополнительную активацию комплемента, поскольку единственной мутации, особенно в гетерозиготном носительстве, может оказаться недостаточно для индукции заболевания. Для аГУС характерно наличие генотипически-фенотипических корреляций. Так, почти 70% больных с мутациями CFH умирают или достигают тХПН в течение года от первого острого эпизода болезни. В то же время 80% больных с мутациями MCP не нуждаются в лечении ГД, несмотря на рецидивы острой ТМА.

Нарушение функции почек – постоянный симптом аГУС наряду с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией. Более чем у 50% больных диагностируют олигурическое ОПП, требующее лечения ГД. В отличие от типичного ГУС характерно развитие тяжелой или даже злокачественной артериальной гипертензии. Важной особенностью аГУС является его рецидивирование в трансплантате почки, частота которого достигает 80–100%. У взрослых клиническая картина аГУС напоминает ТТП. Экстраренальные признаки заболевания наблюдаются в 30% случаев. Наиболее часто развивается **поражение ЦНС**, представленное различными нарушениями, вплоть до инсульта и комы. **Поражение сердца** может проявляться некоронарогенным инфарктом миокарда или кардиомиопатией с признаками сердечной недостаточности. В последнее время появились сообщения о том, что хроническое нарушение регуляции комплемента может привести к раннему развитию генерализованного атеросклероза с множественными стенозами сосудов разной локализации, в том числе и коронарных. Тяжелое **поражение легких** нередко манифестирует отеком легких или, реже, геморрагическим альвеолитом. **Поражение ЖКТ** может быть представлено ишемическим колитом, повреждением поджелудочной железы, иногда с развитием сахарного диабета или некроза органа. В редких случаях возможно развитие ишемических некрозов печени. Примерно у 5% пациентов развивается полиорганная недостаточность вследствие генерализованного поражения сосудов МЦР.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Этиология ТТП не известна. Ее развитие связывают с наследственным или приобретенным (в большинстве случаев) дефи-

щитом протеазы, расщепляющей сверхкрупные
фактора Виллебранда. Ключевую роль в патогенез
присутствие в кровотоке сверхкрупных мультим
Виллебранда, массивное высвобождение которы
лиальных клеток вызывает усиленную адгезию
тромбоцитов, индуцируя быстрое тромбообразова
ном микроциркуляторном русле. В норме этот п
ничивает особая протеаза, получившая название
(фермент из семейства цинк-металлопротеиназ,
and metalloprotease with thrombospondin-like do
рая предотвращает спонтанное формирование т
ных тромбов, расщепляя сверхкрупные мультим
Виллебранда. Персистенцию последних в кровото
связывают с отсутствием или резким дефицитом
мента (менее 5% активности при норме 50–150%
ных случаях болезни этот дефект является нас
и постоянным, обусловленным мутациями гена,
синтез ADAMTS13; при приобретенных формах
зиторным, связанным с наличием ингибирующ
(анти-ADAMTS13-IgG). Патогенетическую роль
тел подтверждает их исчезновение параллельно с
активности ADAMTS13 при эффективном лечении.
функциональный дефицит ADAMTS13, обуслов
действием антител, обнаруживают у 33–90% бол
патической ТТП. Наследственный дефицит ADAM
название синдрома Апшо–Шульмана. В этом слу
имеет рецидивирующее течение, причем первый эп
развивается в раннем детском возрасте.

У большинства больных идиопатической ТТП
единственный острый эпизод болезни, который не
ет в случае успешной терапии. Продромальный пери
как правило, протекает в виде гриппоподобного
в редких случаях — в виде диареи. Развернутая
картина ТТП представлена пентадой признаков: тр
нией, микроангиопатической гемолитической анем
нием ЦНС, нарушением функции почек, лихорадко
ных ТТП характерна выраженная тромбоцитопе
30 тыс. тромбоцитов в 1 мкл крови), обусловлен
ным потреблением тромбоцитов за счет тромбо
в микроциркуляторном русле многих органов.
этого развивается геморрагический синдром — кож
которая может сочетаться с носовыми, маточными,
кишечными кровотечениями. У части больных
протекает с высокой лихорадкой. Озноб или гектиче
тер лихорадки требуют исключения сепсиса.

Поражение ЦНС — основной симптом ТТП. В дебюте болезни чаще всего отмечают интенсивные головные боли, сонливость, заторможенность, иногда нарушения сознания, которые сочетаются с очаговыми неврологическими симптомами. В большинстве случаев эти симптомы нестойки и исчезают в течение 48 ч. У 10% больных поражение головного мозга прогрессирует, приводя к развитию мозговой комы.

Поражение почек проявляется умеренным мочевым синдромом (протеинурия не более 1–2 г/с, скудный мочевой осадок), тяжелой артериальной гипертензией. У некоторых больных отмечают выраженную микрогематурию с эритроцитарными цилиндрами. Нарушение функции почек наблюдают у 40–80% больных. Однако олигурическое ОПП, требующее срочного проведения ГД, развивается редко. ХПН у больных, перенесших ТМА, определяют как снижение СКФ менее 40 мл/мин, сохраняющееся через год после острого эпизода, и констатируют почти у 25% больных.

Наряду с поражением ЦНС и почек у большинства больных наблюдают поражение сердца, легких, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников. Наиболее часто при ТТП поражается сердце, что обусловлено тромбообразованием в микроциркуляторном русле миокарда. Эти нарушения приводят к развитию некоронарогенного некроза миокарда во время острого эпизода ТМА более чем у 15% больных, что значительно ухудшает прогноз. Возможны также нарушения ритма и проводимости, внезапная смерть вследствие окклюзии сосудов, питающих проводящую систему сердца. Примерно у 10% больных с ТТП развивается острая сердечная недостаточность.

Около 30% больных с выраженным дефицитом ADAMTS13 имеют рецидивирующее течение ТТП. Наиболее высок риск рецидива в первый год после купирования острого эпизода ТМА.

Диагностика

ТТП и ГУС представляют собой острые, в ряде случаев фульминантно развивающиеся терапевтические ситуации, проявляющиеся сходными признаками поражения различных органов или систем, нередко формирующими картину полиорганной недостаточности. Постановка диагноза ГУС у детей на основании характерной клинико-лабораторной картины и эпидемиологических данных в типичных случаях не вызывает затруднений. У взрослых диагностика ТМА сопряжена с определенными сложностями в разграничении ГУС и ТТП. Только у небольшого числа больных преобладают признаки

поражения ЦНС при отсутствии или минимальной выраженности почечной недостаточности, что позволяет диагностировать ТТП. Если в клинической картине доминирует тяжелое ОПП, то более обоснован диагноз ГУС. Однако у большинства взрослых пациентов выраженная неврологическая симптоматика может сочетаться с ОПП. В этих случаях правомерен диагноз ТМА, для постановки которого достаточно лишь тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии даже при отсутствии других клинических проявлений, которые могут быть слабо выражены или появляются позже. Таким образом, необходимо подчеркнуть, что диагноз ТМА является в первую очередь *клиническим* диагнозом, постановка которого не требует сложных лабораторных и инструментальных исследований. Быстрая диагностика ТМА дает основание безотлагательно принять решение о назначении свежезамороженной плазмы (СЗП), необходимой как при ТТП, так и при аГУС.

Анамнез

При сборе анамнеза следует обращать внимание на связь заболевания с перенесенными кишечной и вирусной инфекциями, приемом некоторых лекарств, беременностью и родами. Необходим тщательный анализ сопутствующих заболеваний (онкологическая патология, системные болезни, ИБС с кардиохирургическими вмешательствами, гломерулопатии). Изучение наследственного анамнеза помогает выявить семейный характер болезни. У пациентов с ТМА могут быть многочисленные жалобы в зависимости от поражения тех или иных органов и систем. Для взрослых больных наиболее характерны жалобы на слабость, заторможенность, интенсивные головные боли, часто в сочетании с признаками геморрагического синдрома.

Физикальное обследование

Состояние пациентов с развернутой клинической картиной ГУС и ТТП обычно тяжелое. При физикальном обследовании могут быть обнаружены бледность или желтушность кожных покровов, иногда с геморрагическими высыпаниями; повышенная температура тела, признаки поражения сердца, ЖКТ, печени. Больные с ОПП в большинстве случаев гипергидратированы из-за анурии, у них обнаруживают повышение АД. У маленьких детей с STEC-ГУС и пациентов с аГУС и ТТП могут отмечаться нарушения сознания.

Лабораторные исследования

Микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения — основные лабораторные маркёры ТМА. Для под-

тверждения наличия гемолиза и исключения его иммунного характера необходимо исследовать реакцию Кумбса (отрицательная), содержание свободного гемоглобина и ЛДГ в крови (повышены), концентрацию гаптоглобина (снижена), процент шизоцитов в мазке периферической крови (увеличен, в среднем превышает 1%).

У пациентов с диареей, предшествовавшей острому эпизоду ТМА, независимо от возраста следует исключить STEC-ГУС. Показаны посев кала для выявления возбудителя с определением серотипа *E. coli*, исследование кала на шига-токсин методом *ПЦР*. Серологические тесты для выявления антител к шига-токсину и бактериальному липополисахариду обладают высокой диагностической ценностью, однако редко применяются в клинической практике.

Для верификации диагноза ТТП и проведения дифференциальной диагностики с аГУС показаны определение активности ADAMTS13 в плазме крови и исследование анти-ADAMTS13-антител. Снижение активности ADAMTS13 менее 5% характерно для ТТП. Однако столь выраженный дефицит ADAMTS13 выявляют менее чем у половины больных с достоверным диагнозом ТТП. Умеренное снижение активности ADAMTS13 может быть связано с его потреблением в процессах микроциркуляторного тромбообразования при аГУС.

Диагностика аГУС основана на исследовании системы комплемента. Показано определение плазменной концентрации C3 и C4 в качестве начального скрининга. Нормальные показатели C4 при сниженных C3 свидетельствуют об активации комплемента по альтернативному пути с потреблением его компонентов. Необходимо также исследовать регуляторные белки системы комплемента: концентрацию в плазме CFH, CHI, CHB, экспрессию MCP на мембранах лейкоцитов крови и антитела к CFH, что сегодня возможно лишь в специализированных лабораториях. Результаты этих исследований могут указать, на мутации какого гена следует проводить скрининг. Нормальные значения всех исследованных параметров не исключают наличия мутаций в генах белков-регуляторов. В этих случаях показано в первую очередь проводить скрининг мутаций гена *CFH*, учитывая их наиболее высокую частоту. Генетическое исследование необходимо всем больным с аГУС в случае, если планируется трансплантация почки.

Инструментальные исследования

Больным ТМА во время острого эпизода необходимо выполнение **ЭКГ** и **ЭхоКГ** для выявления признаков поражения сердца, **рентгенографии** грудной клетки, **УЗИ** органов брюш-

ной полости. По показаниям выполняют рентгенологическое исследование брюшной полости, применяют эндоскопические методы. Пациентам с неврологической симптоматикой показана **МРТ** головного мозга.

При **УЗИ** почек у больных ТМА с олигоанурией может быть обнаружено увеличение их размеров, отечность паренхимы. После восстановления диуреза размеры почек нормализуются. **УЗДГ** внутрипочечных сосудов выявляет обеднение сосудистого рисунка, особенно в дистальных отделах паренхимы.

Биопсию почки выполняют пациентам с ТМА в случае неясности диагноза при условии, что ее проведению не препятствует тромбоцитопения, а также при сохраняющихся в течение года после перенесенного острого эпизода нарушениях функции почек, выраженном мочевом синдроме, артериальной гипертензии. В этих случаях морфологическое исследование ткани почки необходимо для верификации диагноза и дифференциальной диагностики с другими нефропатиями, протекающими с прогрессирующим ухудшением функции почек. Детям с STEC-ГУС биопсия почки не показана в связи с типичной клинической картиной и возможностью полного выздоровления.

Дифференциальная диагностика

ГУС и ТТП у взрослых необходимо дифференцировать друг от друга. Диагностические тесты, позволяющие разграничить STEC-ГУС, аГУС и ТТП, указаны выше. На первом этапе дифференциальной диагностики необходимо верифицировать диагноз ТМА. Выполняемые одновременно исследования кала на шигатоксин и крови — на активность ADAMTS13 позволят исключить STEC-ГУС и ТТП соответственно. Таким образом, в современной клинической практике диагноз аГУС является чаще всего диагнозом исключения, поскольку исследование системы комплемента и генетические исследования могут выполняться лишь в хорошо оснащенных исследовательских лабораториях, число которых ограниченно. Помимо разграничения ГУС и ТТП между собой, ТМА следует отличать от БПГН, сепсиса, злокачественной артериальной гипертензии, СКВ, катастрофического АФС, острой склеродермической нефропатии, преэклампсии/эклампсии, HELLP-синдрома, ДВС-синдрома — всех заболеваний и состояний, которые характеризуются нарастающей почечной недостаточностью в сочетании с анемией и нередко тромбоцитопенией.

Показания к консультации других специалистов

Консультация невролога показана всем больным аГУС и ТТП с неврологической симптоматикой для уточнения

характера поражения нервной системы и назначения соответствующей симптоматической терапии.

Консультация офтальмолога необходима пациентам с жалобами на зрительные нарушения, а также при наличии артериальной гипертензии, особенно злокачественной.

Консультация реаниматолога показана всем пациентам с ТМА, имеющим признаки полиорганного поражения с нарушением функции почек, ЦНС, сердца.

Во время беременности пациенткам, перенесшим ранее ГУС или ТТП, необходимо совместное наблюдение нефролога и акушера-гинеколога для определения тактики ведения беременности.

Лечение

Цели лечения

Целью лечения ТМА является предотвращение, устранение или ограничение внутрисосудистого тромбообразования и тканевого повреждения, что достигается путем использования плазмообмена. Симптоматическая терапия ТМА направлена на уменьшение выраженности основных клинических проявлений.

Показания к госпитализации

ГУС и ТТП представляют собой ургентную терапевтическую патологию. Все больные с признаками ТМА подлежат госпитализации в специализированный нефрологический стационар, располагающий отделением интенсивной терапии и возможностями срочного проведения ГД и плазмотерапии.

Немедикаментозное лечение

Во время острого эпизода ТМА больные должны соблюдать диету, показанную при ОПП. Количество потребляемой жидкости следует ограничивать из-за имеющейся гипергидратации.

Медикаментозное лечение

Лечение STEC-ГУС

Основу лечения STEC-ГУС составляет терапия, направленная на коррекцию водно-электролитных нарушений, анемии, почечной недостаточности. При выраженных проявлениях геморрагического колита у детей необходимо парентеральное питание для обеспечения разгрузки кишечника.

Контроль водного баланса

При гиповолемии, вызванной массивными кишечными потерями жидкости, необходимо восполнение ОЦК внутривенным введением коллоидных и кристаллоидных растворов. У боль-

ных с олигоанурией введение больших объемов жидкости требует осторожности из-за высокого риска развития гипергидратации, в связи с чем необходимо своевременное начало лечения диализом.

Коррекция анемии

Для лечения анемии, обусловленной микроангиопатическим гемолизом, показаны трансфузии эритроцитной массы. При этом необходимо поддерживать гематокрит на уровне 33–35%, особенно при поражении ЦНС.

Лечение острого почечного повреждения

Для лечения ОПП применяют ГД или ПД. У детей предпочтительнее ПД, раннее начало которого предотвращает перегрузку объемом, симптомы уремии и способствует удалению продуктов активации внутрисосудистого свертывания крови, поддерживающих микротромбообразование. Диализ в сочетании с коррекцией анемии и водно-электролитных нарушений играет основополагающую роль в снижении смертности в острый период болезни.

Эффективность лечения свежезамороженной плазмой STEC-ГУС у детей не доказана. Тем не менее при тяжелом течении с длительным персистированием ТМА возможно проведение плазмообмена. Последний показан также для лечения взрослых пациентов с STEC-ГУС, у которых плазмообмен (до 16 процедур) с удалением 2,0–2,4 л плазмы и замещением адекватным объемом СЗП снижает летальность и риск развития тХПН.

Пациентам с STEC-ГУС противопоказаны антибиотики, поскольку они могут вызвать массивное поступление в кровоток токсинов вследствие гибели микроорганизмов, что усугубляет микроангиопатическое повреждение; также противопоказаны и антидиарейные лекарственные средства, угнетающие моторную функцию кишечника. Требует осторожности введение тромбоконцентрата при выраженной тромбоцитопении в связи с возможностью усиления внутрисосудистого тромбообразования из-за появления в кровотоке свежих тромбоцитов. Не показано также назначение гепарина натрия и антиагрегантов, которые при ГУС могут увеличивать риск кровотечений.

Лечение аГУС и ТТП: плазмотерапия

Основой лечения ТМА у взрослых является применение СЗП. Существует два режима терапии: инфузия и плазмообмен, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях.

Цели плазмотерапии:

- при ТТП — восполнение дефицита ADAMTS13 и удаление антител, ингибирующих его активность, а также сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, что ограничивает

процесс тромбообразования и прекращает потребление тромбоцитов;

- при аГУС — восполнение дефицита регуляторных белков системы комплемента (CFH, CHI, CHB) и C3 и удаление мутантных протеинов.

В обоих случаях плазмообмен позволяет также удалять триггеры эндотелиальной дисфункции и индукторы активации тромбоцитов, в частности цитокины, что делает его применение предпочтительнее инфузий. Высокая эффективность плазмообмена по сравнению с инфузиями СЗП обусловлена также возможностью введения бóльших объемов плазмы (в среднем приблизительно в 3 раза, чем при инфузиях) без риска развития гипергидратации. В связи с этим абсолютными показаниями к проведению плазмообмена являются: анурия, тяжелое поражение ЦНС и сердца с развитием сердечной недостаточности, злокачественная артериальная гипертензия.

Режимы терапии свежезамороженной плазмой

Инфузии. В первый день плазму вводят в дозе 30–40 мг/кг массы тела в сутки, в последующие дни — в дозе 10–20 мг/кг. Таким образом, режим инфузий позволяет вводить около 1 л плазмы в сутки.

Плазмообмен в начале лечения проводят ежедневно, удаляя один объем плазмы за сеанс (40 мл/кг массы тела) и замещая его адекватным объемом СЗП. В педиатрической практике для лечения аГУС рекомендуют удалять полтора объема плазмы (60–75 мл/кг) за сеанс.

Плазмотерапию следует начинать незамедлительно, как только установлен диагноз ТМА. Если нет возможности провести плазмообмен в течение первых суток с момента установки диагноза, необходимо начинать с инфузий СЗП. Частота проведения процедур плазмообмена и их количество точно не определены, однако для достижения ремиссии в среднем необходимо от 7 до 16 сеансов плазмообмена. В первую неделю лечения процедуры проводят ежедневно.

У больных ТМА, резистентных к СЗП, интенсифицировать лечение можно путем увеличения объема плазмообмена за счет проведения процедур 2 раза в сутки, заменяя каждый раз по одному объему плазмы. Это необходимо для уменьшения времени рециркуляции введенной плазмы. Данный режим терапии более эффективен, чем увеличение объема однократного плазмозамещения. После достижения ремиссии у таких больных следует переходить на ежедневные сеансы плазмообмена 1 раз в сутки.

Ремиссию ТМА определяют как нормализацию числа тромбоцитов и прекращение гемолиза. По ее достижении интервалы между процедурами плазмообмена постепенно увеличивают.

что позволяет закрепить и пролонгировать ремиссию. Резкое прекращение процедур плазмообмена приводит к быстрому рецидиву гемолиза и тромбоцитопении почти у трети больных.

Независимо от используемого режима, терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ в крови. Их стойкая нормализация, сохраняющаяся в течение 2–3 дней, служит показанием к прекращению плазмотерапии. Наиболее ранними признаками эффективности лечения СЗП являются уменьшение выраженности неврологической симптоматики и гемолиза, о чем свидетельствует снижение плазменного уровня ЛДГ, который тем не менее может длительно не возвращаться к норме. Количество тромбоцитов начинает увеличиваться приблизительно через 5–7 дней. Анемия, как правило, сохраняется дольше тромбоцитопении. Медленнее происходит улучшение функции почек. Сроки восстановления почечных функций у разных пациентов значительно варьируют. После исчезновения потребности в ГД у значительного числа больных могут сохраняться признаки почечной недостаточности и/или артериальная гипертензия. Данные нарушения не рассматривают как активность болезни или показания для продолжения лечения плазмообменом. Ответ на плазмотерапию может быть полным (гематологическая ремиссия и нормализация функции почек) или частичным (гематологическая ремиссия и сохраняющееся нарушение функции почек). Эффективность терапии СЗП зависит от формы ТМА. Полный ответ на плазмотерапию отмечается у 70–90% больных ТТП. При аГУС эффект плазмотерапии хуже, а ответ зависит от того, мутации гена какого регуляторного белка комплемента обнаружены у больного. Эффективность плазмообмена при аГУС у детей выше, чем у взрослых. Есть данные, что раннее начало, интенсивность плазмотерапии и длительность ее проведения предотвращают рецидивы аГУС и прогрессирование почечной недостаточности. Тем не менее длительная терапия СЗП имеет ограничения, обусловленные высоким риском тромбирования центрального венозного катетера, развития инфекции и анафилактических реакций, при которых требуется полное прекращение плазмотерапии. Кроме того, невозможно определить продолжительность положительного эффекта лечения.

Иммуносупрессивная терапия при ТТП

Больным ТТП и с выраженным приобретенным дефицитом ADAMTS13 вследствие выработки анти-ADAMTS13-антител показано назначение ГК. При отсутствии выраженной неврологической симптоматики рекомендуют назначение преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки. В момент острого эпизода применяют метилпреднизолон по 125 мг внутривенно

2–4 раза в сутки. Больным, резистентным к лечению СЗП (персистирование выраженной тромбоцитопении после нескольких ежедневных процедур плазмообмена) или демонстрирующим плазмозависимость (рецидив тромбоцитопении после прекращения или уменьшения частоты процедур плазмообмена), рекомендуют проведение пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение 3 дней. Больным с плазморезистентностью или плазмозависимостью при аутоиммунной форме ТТП к ГК могут быть добавлены винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А. Проведение иммуносупрессивной терапии больным с наследственным дефицитом ADAMTS13 нецелесообразно.

В последнее время для лечения аутоиммунной ТТП, резистентной к СЗП, или рецидивирующей ТТП рекомендуют применять ритуксимаб (моноклональные анти-CD20-антитела). Эффективность препарата продемонстрирована в малых выборках больных ТТП и в единственном многоцентровом проспективном открытом исследовании.

Иммуносупрессивная терапия при аГУС

У больных с аГУС, индуцированным антителами к CFH, плазмотерапию следует сочетать с ГК и цитостатиками, поскольку прекращение сеансов плазмообмена, удаляющего анти-CFH-антитела, может привести к быстрому нарастанию их титра и рецидиву заболевания без применения препаратов, подавляющих выработку антител. В этих случаях рекомендуют назначать азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, при отсутствии эффекта – ритуксимаб.

Современная терапия аГУС: ингибиторы системы комплемента

Начиная с 2010 г. для лечения аГУС стали применять экулизумаб (Soliris, Alexion), ранее используемый для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG к C5-компоненту комплемента. Активация C5 играет важную роль в патогенезе аГУС, приводя к формированию комплекса мембранной атаки (C5b–9), который обладает провоспалительным, протромбогенным действием, а также вызывает повреждение эндотелиальных клеток. Связываясь с C5, экулизумаб блокирует его, предотвращая образование мембраноатакующего комплекса. Таким образом, ингибиция терминальных компонентов комплемента приводит к прекращению микротромбообразования. Экулизумаб используют для лечения аГУС у детей и взрослых, при поражении как собственных почек, так и почечного трансплантата.

Хирургическое лечение

Спленэктомию применяют для лечения рецидивирующей и резистентной к плазмообмену ТТП. Ее выполнение во время гематологической ремиссии, как полагают, может уменьшить риск рецидивов и необходимость лечения СЗП в будущем. Результаты спленэктомии у больных ТТП противоречивы.

Билатеральная нефрэктомия — крайне редкий метод лечения аГУС, который используют у единичных больных. Ее проведение можно обсуждать при резистентности к терапии СЗП, при ТМА с тяжелым поражением ЦНС и злокачественной артериальной гипертензией. После операции быстро развивается гематологическая ремиссия. Точный механизм ее неизвестен, однако считают, что удаление почек, большая площадь сосудистого эндотелия которых делает их основной мишенью ТМА, прекращает спонтанное тромбообразование, ограничивая тем самым распространение микроангиопатического процесса.

Трансплантация почки. Больным, перенесшим острый эпизод ТМА и достигшим тХПН, возможно выполнение трансплантации почки. Следует помнить, что у больных с аГУС высок риск рецидива ТМА в трансплантате. Частота рецидивирования достигает у взрослых пациентов в среднем 60% и зависит от генетических особенностей. Наиболее часто — в 75–90% случаев — рецидивирует заболевание у пациентов с мутациями CFH. Есть данные, что применение циклоспорина А повышает риск рецидива. В связи с этим лечение пациентов с ТМА после трансплантации почки циклоспорином (сандиммуном®) требует особой осторожности.

Примерные сроки нетрудоспособности

У пациентов с аГУС и ТТП трудно определить сроки нетрудоспособности, поскольку ТМА представляет собой ургентную патологию, при которой длительность микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопении, обусловливающая персистирование органных проявлений, значительно варьирует. С учетом возможной тяжести поражения ЦНС и почек, необходимости применения ГД, продолжительность которого у каждого пациента индивидуальна (от нескольких дней до нескольких месяцев), сроки нетрудоспособности могут быть длительными.

Дальнейшее ведение

После прекращения плазмотерапии в связи с достижением ремиссии ГУС и ТТП больные должны длительно находиться под наблюдением врача. В первый месяц после перенесенного острого эпизода необходимо частое (еженедельное) мониторирование общего анализа крови и уровня ЛДГ сыворотки

крови, особенно при сочетании ТМА с признаками системного заболевания. Через 1 мес, если контролируемые показатели остаются нормальными, следует увеличить интервалы между повторными исследованиями до 1 раза в месяц в течение первого года наблюдения, в последующем — до 1 раза в квартал. С той же частотой необходимо определять уровень креатинина крови. Приведенные сроки обусловлены тем, что рецидивы ТМА наиболее часты именно в первый год после острого эпизода. Рецидив аГУС и ТТП определяют как повторное развитие ТМА не менее чем через 30 дней после прекращения плазмозамещающей терапии, в течение которых все симптомы болезни отсутствовали. Рецидивы следует дифференцировать от обострения первоначального острого эпизода, развивающегося через несколько дней после очень быстрого прекращения плазмообмена, что вызывает новую волну тромбоцитопении и гемолиза. У больных ТТП в настоящее время рецидивы отмечают в 30% случаев. Частота рецидивирования аГУС точно не установлена, поскольку обусловлена генетическими особенностями, однако рецидивы развиваются в среднем не менее чем у 50% больных. ХПН развивается примерно у четверти больных, перенесших ТТП, и почти у половины больных, перенесших острый эпизод аГУС. Именно поэтому наблюдение больных включает также тщательный контроль состояния функции почек, который следует осуществлять в установленные для пациентов с ХПН сроки.

У женщин, перенесших аГУС или ТТП, возможно развитие рецидивов ТМА во время беременности. В связи с этим им показано наблюдение нефролога в течение всего гестационного периода с максимально частым мониторированием количества тромбоцитов, уровня ЛДГ и креатинина сыворотки крови.

Информация для пациентов

АГУС и ТТП — тяжелые заболевания, лечение которых часто требует госпитализации в отделение интенсивной терапии, применения ГД и плазмообмена. Причины этой патологии до настоящего времени четко не установлены, вследствие чего проведение профилактики невозможно. После излечения острого эпизода болезни возможны сохранение артериальной гипертензии и изменений в анализе мочи, нарушение функции почек. В связи с этим необходимо длительное наблюдение нефролога с обязательным соблюдением рекомендаций по диете, количеству потребляемой жидкости, приему лекарственных средств. Следует избегать применения любых препаратов без предварительной консультации специалиста, поскольку рецидив ТМА может быть связан с воздействием

некоторых лекарств. Женщины, перенес
аГУС или ТТП и планирующие беременно
тельно пройти обследование у нефролога
даться у этого специалиста на протяжени
в связи с высоким риском рецидива заб
гестации.

Прогноз

STEC-ГУС в настоящее время имеет бл
ноз: у детей в 90% случаев наступает выз
ность во время острого эпизода состав
снижение смертности, достигавшей в 60-х
изошло в результате значительного прогре
анемии, артериальной гипертензии, элек
ний, который был достигнут за последние
больных, переживших острую стадию бо
ХПН или тяжелые экстраренальные прояв
тельно сохраняется снижение СКФ. С рис
в будущем ассоциированы анурия продолж
10 дней, необходимость применения ГД
болезни, протеинурия, сохраняющаяся в
купирования острого эпизода. Морфологи
риска неблагоприятного прогноза в отноше
являются очаговый кортикальный некро
50% клубочков и артериолярный тип пора

Атипичный ГУС отличается неблагопр
До 40% больных умирают во время пер
да в результате тяжелого полиорганного
если острая ТМА купирована, восстановле
после перенесенного ОПП возможно мене
ных. Заболевание характеризуется рецидив
неуклонно приводящим к развитию ХПН и
на лечение СЗП, более половины боль
или нуждаются в ГД, или имеют признаки
первого года от начала болезни. Среднесроч
лучше, чем у взрослых, и в обеих когортах з
ческих особенностей. Наименее благоприя
чен у больных с мутациями CFH, наиболе
у больных с мутациями MCP.

Острая ТТП в начале 1960-х гг. была пра
заболеванием со смертностью 90%. Однако
благодаря ранней диагностике, разработке но
подходов (лечение СЗП), современным метода
пии смертность снизилась до 15–30%. В мо
смертность меньше, чем при первом эпизоде

вают со своевременной диагностикой и безотлагательным началом плазмозамещающей терапии. Хотя рецидив отвечает на лечение СЗП, как и первый эпизод, долговременный прогноз при рецидивирующей форме ТТП, как правило, хуже, чем при единственном эпизоде ТМА.

14.2. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом

Синонимы

Антифосфолипидный синдром (АФС) в конце 90-х гг. XX в. получил название «синдром Хьюза» в знак признания роли ученого, впервые описавшего эту патологию.

Определение

АФС — системная аутоиммунная тромбофилия, обусловленная присутствием антител к фосфолипидам и характеризующаяся венозными и/или артериальными тромбозами, привычным невынашиванием беременности, тромбоцитопенией.

АФС-ассоциированная нефропатия обусловлена тромбозами сосудов внутрипочечного микроциркуляторного русла, которые приводят к развитию ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нарастающего нефросклероза.

Код по МКБ-10

- М31.1. Тромботическая микроангиопатия.

Эпидемиология

Распространенность АФС в популяции не установлена. Частота выявления антифосфолипидных антител (АФЛ) у здоровых людей составляет в среднем 6% (0–14%). Развитие тромбозов связано с высоким титром АФЛ, который обнаруживают менее чем у 0,5% здоровых людей. АФЛ выявляют у 5–15% женщин с рецидивирующей акушерской патологией, у 40–60% больных СКВ. АФС возникает преимущественно в молодом возрасте, у женщин в 4–5 раз чаще, чем у мужчин. Распространенность АФС-нефропатии составляет 25–63% при первичном АФС, 32–68% — при вторичном АФС у больных СКВ, 78% — при катастрофическом АФС.

Профилактика

Профилактика тромбозов у пациентов с АФЛ — сложная и не до конца решенная задача, что обусловлено многооб-

разием патогенетических механизмов АФС, су
нескольких его клинических форм, различиям
к лечению в зависимости от преимущественной
тромбозов (венозные, артериальные или микр
ные) и доминирующего органного поражения (г
зом ЦНС и сердце), а также некоторыми гиперко
ми состояниями (беременность, послеоперацион
отсутствием достоверных клинико-лабораторны
позволяющих прогнозировать рецидивы тромбо
В основе профилактики тромбозов при АФС лежи
антикоагулянтов и антиагрегантов. Выбор той или
лекарственных средств связан с выделением неск
пациентов, клинико-лабораторные особенности
рых требуют различных подходов.

- С высоким уровнем АФЛ, но без клинически
  АФС (отсутствие тромбозов в анамнезе).
  - ✧ Без факторов риска тромбообразования —
    ацетилсалициловой кислоты в сочетании с
    рохином при вторичном АФС.
  - ✧ С факторами риска тромбообразования
    в дозах, обеспечивающих низкий уровень
    ции (МНО <2).
- С венозным тромбозом — варфарин* в дозах,
  щих умеренный уровень антикоагуляции (МН
  монотерапии или в сочетании с гидроксихлор
- С артериальным тромбозом — варфарин* в д
  чивающих высокий уровень антикоагуляции
  при наличии факторов риска рецидивирован
  разования возможно сочетание с низкими до
  салициловой кислоты и гидроксихлорохином
- С рецидивирующими тромбозами — варфари
  с низкими дозами ацетилсалициловой кисло
  ксихлорохином.

Эти профилактические меры осуществляют
от наличия или отсутствия поражения почек. В ре
развития АФС-нефропатии у пациентов без пред
венозных или артериальных тромбозов антико
терапию назначают для профилактики рецидивов
зования во внутрипочечном сосудистом русле, чт
замедлить прогрессирование почечного процесса
подходе дозы варфарина* должны обеспечивать
уровень антикоагуляции (целевое МНО 2–3).

Считают, что для более эффективной профилакт
ных тромбозов любой локализации важное зна
минимизация факторов риска, которые вносят бо

в рецидивирование тромбообразования. Выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска тромбозов у больных с АФС.

- **Корригируемые.** Артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, гипергомоцистеинемия, малоподвижный образ жизни, беременность, применение контрацептивов для приема внутрь, заместительная гормональная терапия, стресс, интеркуррентные инфекции, активность СКВ, тромбоцитопения, хирургические операции, быстрая отмена непрямых антикоагулянтов.
- **Некорригируемые.** Генетические формы тромбофилии в сочетании с АФС, тромбозы в анамнезе, поражение клапанов сердца, атеросклеротическое поражение сосудов, сочетание высокого уровня антикардиолипиновых антител класса IgG и волчаночного антикоагулянта.

Полагают, что риск рецидивирования тромбозов можно уменьшить, устранив действие корригируемых факторов.

Скрининг

Скрининг на выявление АФС следует проводить у всех пациентов с СКВ, молодых больных, перенесших острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения, у всех пациентов с тромбозами, особенно мультиорганными, рецидивирующими или необычной локализации, а также у пациентов с тромбоцитопенией, сетчатым ливедо на коже, сочетанием ливедо с неврологической симптоматикой, у женщин с рецидивирующей акушерской патологией. Скрининг АФС-нефропатии необходимо осуществлять у молодых пациентов с внезапно развившейся тяжелой артериальной гипертензией, особенно при резистентности к антигипертензивным препаратам или при сочетании с нарушением функции почек, у больных с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью, а также у женщин, перенесших раннюю (до 34 нед гестации) преэклампсию.

Рекомендуемые методы скрининга следующие.

- Расспрос, уточнение анамнеза (характерные жалобы, наличие тромбозов в прошлом, детали семейного анамнеза, у женщин — подробности акушерского анамнеза).
- Измерение АД.
- Определение антител к кардиолипину (аКЛ) или анти-β_2GP1-антител иммуноферментным методом (повышение титра антител класса IgG и/или IgM).
- Определение волчаночного коагулянта (ВА) коагулологическими методами у пациентов с характерной клинической картиной АФС, но нормальным титром аКЛ или анти-β_2GP1-антител.

• Общий анализ мочи (в большинстве случаев умеренная изолированная протеинурия).

Классификация

Выделяют несколько клинических форм АФС.

- Вторичный АФС, связанный с СКВ, реже — с другими системными заболеваниями.
- Первичный, развивающийся при отсутствии какого-либо другого заболевания.
- Катастрофический АФС — особый вариант, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов (не менее трех одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких дней до нескольких недель.

В структуре АФС доля первичного составляет 53%, вторичного — 47%.

Тромбозы почечных сосудов возникают при всех клинических вариантах АФС. В зависимости от уровня тромботического поражения сосудистого русла почек и калибра пораженных сосудов выделяют:

- тромбоз почечной вены;
- окклюзию почечной артерии;
- тромбоз ветвей почечной артерии (сегментарные, междолевые, дуговые артерии);
- тромбоз мелких внутрипочечных сосудов (капилляры клубочков, артериолы, междольковые артерии) — АФС-нефропатия.

Характером течения тромботического процесса в микроциркуляторном русле почек обусловлено выделение таких форм АФС-нефропатии, как **острая** и **хроническая**.

Этиология

Этиология АФС не известна. Причины синтеза антифосфолипидных антител (АФЛ) до конца не изучены.

- Повышение их уровня отмечают при аутоиммунных заболеваниях, главным образом при СКВ.
- АФЛ часто обнаруживают у пациентов с инфекционной патологией, включая бактериальные и вирусные инфекции и паразитарные инвазии.
- Синтез АФЛ связан с широким спектром злокачественных новообразований.
- АФЛ обнаруживают при применении некоторых лекарственных препаратов.

- Существуют данные об иммуногенетической предрасположенности к АФС, основанные на обнаружении более высокой частоты АФЛ в семьях пациентов с первичным и вторичным АФС. Описаны случаи развития первичного АФС у членов одной семьи.
- Частота выявления АФС увеличивается с возрастом.

Патогенез

Механизмы тромбообразования при АФС многообразны и обусловлены взаимодействием АФЛ с компонентами свертывающей системы крови и фибринолиза, естественными антикоагулянтами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Полагают, однако, что для индукции тромботического процесса недостаточно одного лишь синтеза АФЛ. Для объяснения причины развития тромбозов у больных с АФС предложена гипотеза «двойного удара», в соответствии с которой АФЛ («первый удар») создают предпосылки для развития тромбоза, обеспечивая гиперкоагуляцию, а индукция тромбообразования происходит в результате действия дополнительных факторов («второй удар»), которые рассматривают как локальные триггерные механизмы.

Во взаимодействии АФЛ с фосфолипидами центральная роль принадлежит белкам-кофакторам, связывающим фосфолипиды, из которых наиболее известен β_2-гликопротеин-1 — ингибитор коагуляции и агрегации тромбоцитов. Кроме него кофакторами являются другие белки системы гемостаза (протромбин, протеины С и S, тромбомодулин и др.). В процессе взаимодействия кофакторов с фосфолипидами происходит формирование неоантигенов, с которыми и реагируют циркулирующие АФЛ, вызывая активацию свертывающей системы крови.

В патогенезе АФС-нефропатии ведущую роль играет локальная внутрипочечная активация сосудистого эндотелия и тромбоцитов, обусловленная взаимодействием АФЛ с β_2-гликопротеином-1 — фосфолипидными комплексами мембран эндотелиальных клеток капилляров клубочков и внегломерулярных сосудов и тромбоцитов. Поражение эндотелия приводит к ослаблению его антикоагулянтных свойств. Возникающая в участках повреждения эндотелиальных клеток одновременная активация тромбоцитов усугубляет дисбаланс между анти- и прокоагулянтными факторами, приводя к внутрисосудистому тромбообразованию. Тромботическую окклюзию интраренальных сосудов сопровождает развитие фиброзирования сосудистой стенки. Распространенный процесс окклюзии сосудов приводит к нарушению внутрипочечной

микроциркуляции с развитием ишемии поч
щей почечной недостаточности.

Клиническая картина

Клиническую картину АФС отличает з
образие. Полиморфизм клинических про
локализация тромбов в венах, артериях ил
ганных сосудах. Как правило, тромбозы
в венозном либо в артериальном русле. Соч
ской окклюзии периферических сосудов и с
ляторного русла формирует клиническую
ной ишемии, приводящей у некоторых боль
недостаточности.

Поражение почек

Почки – одни из основных органов
вариантах АФС. В зависимости от лока
в сосудистом русле почек, протяженности
процесса тромботической окклюзии кл
варьирует от ОПН и тяжелой, иногда зло
риальной гипертензии до минимального
мягкой или умеренной артериальной гипе
прогрессирующего нарушения функции поч

Таблица 14-1. Варианты поражения почек при
синдроме

Локализация тромбоза	Клиническ
Почечная вена	ОПН, гематурия
Ствол почечной артерии	Реноваскулярная арте ОПН
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, ренов ная гипертензия
Внутрипочечные артерии, артериолы, капилляры клубочков	ТМА

Тромбоз почечных вен

Тромбоз почечных вен – редкое прояв
быть односторонним вследствие развити
теральным при распространении тромбо
из нижней полой вены. Клинически проявл
интенсивности в поясничной области и бок
та, макрогематурией, протеинурией, инод

уровня, в ряде случаев внезапным необъяснимым ухудшением функции почек. Последний симптом более характерен для двустороннего тромботического процесса. У ряда больных тромбоз почечных вен протекает бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику.

Тромбоз или стеноз почечных артерий

Поражение почечных артерий при АФС — полная окклюзия в результате тромбоза *in situ* или тромбоэмболии фрагментами тромботических наложений с пораженных клапанов сердца, а также стеноз вследствие организации тромбов с реканализацией или без нее и развития фиброзных изменений сосудистой стенки. Основное проявление окклюзии почечных артерий — реноваскулярная гипертензия, тяжесть которой определяют темп, выраженность (полная, неполная) и локализация (односторонняя, двусторонняя) окклюзии. Те же факторы обусловливают возможность развития ОПН, в ряде случаев в сочетании с реноваскулярной артериальной гипертензией. Тяжелая олигурическая ОПН особенно характерна для двустороннего тромбоза почечных артерий. В последнем случае при полной окклюзии просвета сосуда возможно развитие билатерального кортикального некроза с необратимым нарушением функции почек. При хроническом течении с неполной окклюзией возникает реноваскулярная артериальная гипертензия с медленно прогрессирующей ХПН. В настоящее время поражение почечных артерий, ассоциированное с АФС, рассматривают как еще одну причину реноваскулярной артериальной гипертензии наряду с атеросклерозом, васкулитом и фибромускулярной дисплазией. У молодых пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, резистентной к двум и более антигипертензивным лекарственным средствам, АФС с поражением почечных артерий следует включать в круг диагностического поиска.

Поражение ветвей почечных артерий

Тромбозы ветвей почечных артерий приводят к развитию инфарктов почек. Клинически инфаркт почки проявляется болями и мочевым синдромом, нередко с нарушением функции почек. У небольшого числа больных развивается артериальная гипертензия, для которой характерны тенденция к спонтанной нормализации АД или снижение АД при лечении антикоагулянтами. Возможно бессимптомное развитие инфаркта почки. Более чем у 10% больных последний сочетается с тромботическим поражением сосудов микроциркуляторного русла.

Нефропатия, ассоциированная с антифос синдромом

АФС-нефропатия — наиболее частая почечных сосудов при АФС. В основе ее ле морфологические проявления и особенно рой сходны с таковыми при других ми синдромах, в первую очередь ГУС/ТТП.

Основные симптомы АФС-нефропати гипертензия, нарушение функции почек и г у большинства больных с первичным АФ явления нефропатии отступают на второй с тяжелым поражением ЦНС, сердца, ле к несвоевременной диагностике поражен симптомы АФС-нефропатии могут бы более яркими признаками ВН, который до единственной формой патологии почек. В нефропатию нередко не принимают в расч певтической тактики и оценке прогноза при формах АФС.

- Артериальная гипертензия возникает с первичным АФС. В большинстве слу хотя возможно развитие транзиторно ной артериальной гипертензии. Пос преимущественно при катастрофичес патогенетический механизм артериа при АФС-нефропатии — активация Р. мию почек. У части больных АФС-н альная гипертензия может быть единс поражения почек, однако в большинст ся с нарушением почечных функций.
- Особенность АФС-нефропатии — ра снижение СКФ, иногда надолго опере азотовыделительной функции почек. точность, как правило, выражена уме ленно прогрессирующее течение. Про нередко связано с нарастающей арте зией. У больных с катастрофическим ратимая ОПН.
- Мочевой синдром у большинства бо умеренной изолированной протеинури тического синдрома, возможно, и не АФС-нефропатии. Нарастающую прот чают при тяжелой, плохо корригиру гипертензии. Гематурия отмечается ме ных в сочетании с протеинурией.

Возможно **острое и хроническое течение** АФС-нефропатии при первичном АФС. При остром течении отмечают формирование остронефритического синдрома с нарастающей креатининемией. В наиболее тяжелых случаях возникает быстропрогрессирующая почечная недостаточность, нередко в сочетании с тяжелой или злокачественной артериальной гипертензией. Хроническое течение у большинства больных характеризует синдром сосудистой нефропатии, представленный сочетанием артериальной гипертензии и умеренного нарушения функции почек независимо от наличия мочевого синдрома. У небольшого числа больных возникает нефротический синдром.

Развитие АФС-нефропатии возможно также у больных с вторичным АФС при СКВ, в большинстве случаев в сочетании с ВН. Корреляция между АФС-нефропатией и морфологическим классом ВН отсутствует. При сочетании АФС-нефропатии и ВН чаще, чем при изолированном ВН, отмечаются тяжелая артериальная гипертензия и нарушение функции почек, а также интерстициальный фиброз в биоптате почки. У небольшой части больных СКВ АФС-нефропатия может развиваться при отсутствии признаков ВН. В этом случае ее клинические симптомы в виде нарастающей почечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, протеинурии и гематурии практически симулируют картину быстропрогрессирующего ВН.

Диагностика

Диагностика АФС-нефропатии основана на выявлении клинико-морфологических признаков поражения почек.

Диагноз достоверного АФС устанавливают при наличии хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия.

Клинические критерии

- *Сосудистый тромбоз.* Один или более эпизодов тромбоза венозных, артериальных или мелких внутриорганных сосудов любой локализации, подтвержденных с помощью инструментальных методов или морфологически.
- *Акушерская патология:*
  - ◇ один или более эпизодов необъяснимой гибели нормального плода после 10 нед беременности;
  - ◇ одни или более преждевременных родов (нормальным новорожденным) до 34 нед беременности при явлениях преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности;
  - ◇ три и более спонтанных абортов до 10 нед беременности.

Лабораторные критерии

- Антитела к кардиолипину IgG- и/или IgM-изотипов в средних или высоких титрах, выявляемые, по крайней мере,

дважды с интервалом не менее 12 нед с
тизованного иммуноферментного мето
- Антитела к β_2GP1 IgG- и/или IgM-изо
по крайней мере, дважды с интервало
с помощью стандартизованного иммуно
- Волчаночный антикоагулянт, выявля
мере, дважды с интервалом не менее
ванным коагулологическим методом.

Анамнез

Предположить диагноз АФС клинически
вании наличия в анамнезе тромбозов и ре
шерской патологии. Повышают вероятност
возраст пациента при развитии первого
ная локализация последнего. У женщин сл
бенности акушерского анамнеза, включая
при котором развилась преэклампсия, и ма
дении, что позволяет предполагать возмож
недостаточности ретроспективно даже при о
ской документации. При изучении наслед
можно выявить семейные случаи тромбофи

Диагноз АФС-нефропатии можно предп
нии сведений в анамнезе о внезапном разви
пациента, сохранении более 6 мес с момент
ной гипертензии у пациенток, перенесших
сию, выявления необъяснимого нарушен
у молодых пациентов, перенесших острые с
фы, особенно в сочетании с сетчатым ливе
шением АД.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании боль
обнаружить поражение кожи в виде сетчат
го ливедо, проявлений посттромбофлеби
длительно не заживающих язв нижних
аускультативные признаки поражения серд

Лабораторные исследования

- **Общий анализ крови.** Тромбоцито
ная, Кумбс-положительная гемолити
лированная или в сочетании с тромбо
больных возможно развитие микроан
литической (Кумбс-отрицательной)
зом. У пациентов с АФС-нефропат
обнаруживают эритроцитоз, иногда с
гемоглобина до 180 г/л и более.

ализ мочи. Изолированная протеинурия, не более 1 г/сут, минимальная эритроциту-

ссермана. У части больных возможен ложно-ный результат.

ский анализ крови. Регистрируют повыше-рации креатинина, мочевой кислоты, калия, дислипидемию при отсутствии нефротиче-ма.

рга. Снижение СКФ.

ические тесты. У пациентов с СКВ обнаружи-й титр антител к ДНК, антиядерные антитела, ментемию. При первичном АФС иммунологи-шения возможны, однако они менее выражены я реже. У больных с первичным АФС антитела ной ДНК отсутствуют.

олипидные антитела. Обнаруживают анти-новые антитела классов IgG и/или IgM в высо-еренном титре, волчаночный антикоагулянт. го числа больных выявляют антитела к β_2GP1 ии аКЛ и ВА.

мма. Признаки активации внутрисосудисто-ния крови — рост концентрации раствори-ксов фибрин-мономера, продуктов деградации а, D-димера.

ьные исследования

метод диагностики АФС-нефропатии — УЗДГ осудов, которая может обнаружить ишемию почек (обеднение внутрипочечного кровото-ние его скоростных показателей в дуговых ых артериях). Прямое подтверждение тромбоза ных сосудов — инфаркт почки, имеющий вид новидной формы повышенной эхогенности, щего наружный контур почки.

ии у пациентов с диагнозом достоверного АФС оражения почек показано проведение нефро-я морфологического подтверждения тромбо-роцесса во внутрипочечных сосудах.

ская картина нефропатии олипидном синдроме

ская картина АФС-нефропатии представле-стрых и хронических сосудисто-окклюзионых вые изменения в виде тромбоза капилляров

клубочков и артериол (ТМА) отмечаются лишь в 30% биоптатов почек больных АФС-нефропатией. Те или иные гистологические признаки хронического поражения обнаруживают практически у всех больных с АФС-нефропатией. Они представлены утолщением и удвоением базальных мембран капилляров клубочков, ишемией капиллярных петель, расширением пространства капсулы Боумена, сегментарным или глобальным гломерулосклерозом. В сосудах выявляют артерио- и артериолосклероз, фиброзную гиперплазию интимы с пролиферацией миофибробластов в виде луковичной шелухи, организующиеся тромбы с признаками реканализации или без нее. Сочетание острых и хронических изменений отражает рецидивирование тромбообразования в сосудистом русле почек и свидетельствует о возможности развития острой ТМА у пациентов с хронической сосудисто-окклюзионной патологией. По мере прогрессирования АФС-нефропатии развивается очаговая ишемическая атрофия коры. Комбинация артериосклероза, фиброзной гиперплазии интимы сосудов, интерстициального фиброза с атрофией канальцев и очаговой атрофии коры позволяет диагностировать АФС-нефропатию независимо от наличия ТМА. Таким образом, ТМА – лишь морфологический эквивалент острого течения тромботического процесса в интраренальных сосудах. Понятие «АФС-ассоциированная нефропатия» включает ТМА, но не ограничена ею.

Дифференциальная диагностика

Диагноз АФС-нефропатии следует предполагать при появлении признаков поражения почек у пациентов с АФС и артериальными тромбозами в анамнезе, у женщин с ранним развитием преэклампсии, особенно при персистировании артериальной гипертензии и мочевого синдрома более 3 мес после родов, у молодых пациентов с тяжелой артериальной гипертензией. АФС-нефропатию при первичном АФС необходимо дифференцировать от поражения почек при широком круге заболеваний.

- ТМА: ГУС, ТТП.
- Поражение почек при СЗСТ: СКВ, системная склеродермия, УП, некротизирующие васкулиты.
- Гломерулонефриты: острый, быстропрогрессирующий.
- Гломерулонефрит при подостром инфекционном эндокардите.
- ИБП.

Катастрофический АФС, у подавляющего большинства больных протекающий с развитием ОПН, следует дифференцировать от быстропрогрессирующего ВН и острой склеродермической нефропатии, а также от острого ДВС-синдрома.

- **Общий анализ мочи.** Изолированная протеинурия, как правило, не более 1 г/сут, минимальная эритроцитурия.
- **Реакция Вассермана.** У части больных возможен ложноположительный результат.
- **Биохимический анализ крови.** Регистрируют повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, выраженную дислипидемию при отсутствии нефротического синдрома.
- **Проба Реберга.** Снижение СКФ.
- **Иммунологические тесты.** У пациентов с СКВ обнаруживают высокий титр антител к ДНК, антиядерные антитела, гипокомплементемию. При первичном АФС иммунологические нарушения возможны, однако они менее выражены и выявляются реже. У больных с первичным АФС антитела к двуспиральной ДНК отсутствуют.
- **Антифосфолипидные антитела.** Обнаруживают антикардиолипиновые антитела классов IgG и/или IgM в высоком или умеренном титре, волчаночный антикоагулянт. У небольшого числа больных выявляют антитела к β_2GP1 при отсутствии аКЛ и ВА.
- **Коагулограмма.** Признаки активации внутрисосудистого свертывания крови — рост концентрации растворимых комплексов фибрин-мономера, продуктов деградации фибриногена, D-димера.

Инструментальные исследования

- Косвенный метод диагностики АФС-нефропатии — УЗДГ почечных сосудов, которая может обнаружить ишемию паренхимы почек (обеднение внутрипочечного кровотока и снижение его скоростных показателей в дуговых и междолевых артериях). Прямое подтверждение тромбоза интраренальных сосудов — инфаркт почки, имеющий вид участка клиновидной формы повышенной эхогенности, деформирующего наружный контур почки.
- При появлении у пациентов с диагнозом достоверного АФС признаков поражения почек показано проведение нефробиопсии для морфологического подтверждения тромботического процесса во внутрипочечных сосудах.

Морфологическая картина нефропатии при антифосфолипидном синдроме

Морфологическая картина АФС-нефропатии представлена сочетанием острых и хронических сосудисто-окклюзионых изменений. Острые изменения в виде тромбоза капилляров

клубочков и артериол (ТМА) отмечаются лишь в 30% биоптатов почек больных АФС-нефропатией. Те или иные гистологические признаки хронического поражения обнаруживают практически у всех больных с АФС-нефропатией. Они представлены утолщением и удвоением базальных мембран капилляров клубочков, ишемией капиллярных петель, расширением пространства капсулы Боумена, сегментарным или глобальным гломерулосклерозом. В сосудах выявляют артерио- и артериолосклероз, фиброзную гиперплазию интимы с пролиферацией миофибробластов в виде луковичной шелухи, организующиеся тромбы с признаками реканализации или без нее. Сочетание острых и хронических изменений отражает рецидивирование тромбообразования в сосудистом русле почек и свидетельствует о возможности развития острой ТМА у пациентов с хронической сосудисто-окклюзионной патологией. По мере прогрессирования АФС-нефропатии развивается очаговая ишемическая атрофия коры. Комбинация артериосклероза, фиброзной гиперплазии интимы сосудов, интерстициального фиброза с атрофией канальцев и очаговой атрофии коры позволяет диагностировать АФС-нефропатию независимо от наличия ТМА. Таким образом, ТМА — лишь морфологический эквивалент острого течения тромботического процесса в интраренальных сосудах. Понятие «АФС-ассоциированная нефропатия» включает ТМА, но не ограничена ею.

Дифференциальная диагностика

Диагноз АФС-нефропатии следует предполагать при появлении признаков поражения почек у пациентов с АФС и артериальными тромбозами в анамнезе, у женщин с ранним развитием преэклампсии, особенно при персистировании артериальной гипертензии и мочевого синдрома более 3 мес после родов, у молодых пациентов с тяжелой артериальной гипертензией. АФС-нефропатию при первичном АФС необходимо дифференцировать от поражения почек при широком круге заболеваний.

- ТМА: ГУС, ТТП.
- Поражение почек при СЗСТ: СКВ, системная склеродермия, УП, некротизирующие васкулиты.
- Гломерулонефриты: острый, быстропрогрессирующий.
- Гломерулонефрит при подостром инфекционном эндокардите.
- ИБП.

Катастрофический АФС, у подавляющего большинства больных протекающий с развитием ОПН, следует дифференцировать от быстропрогрессирующего ВН и острой склеродермической нефропатии, а также от острого ДВС-синдрома.

2,5–3,0. Терапевтическая доза ЛС, позволяющая поддерживать целевой уровень МНО, составляет 2,5–10,0 мг/сут. Применение варфарина* должно быть длительным, возможно пожизненным. У больных АФС-нефропатией отмена варфарина* может привести к рецидиву острой ТМА внутрипочечных сосудов. Относительное противопоказание к назначению варфарина*, кроме тяжелой АГ, у больных АФС-нефропатией — ХПН на преддиализной стадии.

- Больным СКВ с вторичным АФС при сочетании ВН с АФС-нефропатией кроме антикоагулянтов необходимо назначение ГК и цитостатических ЛС в дозах, определяемых активностью болезни. Подавление активности СКВ может уменьшить вероятность повторных эпизодов тромбообразования в интраренальных сосудах. При первичном АФС ГК и цитостатические ЛС не применяют.
- Для лечения катастрофического АФС используют методы интенсивной терапии. Всем больным показано назначение прямых антикоагулянтов в сочетании с сеансами плазмообмена и пульс-терапией метилпреднизолоном. У больных СКВ целесообразно применение циклофосфамида.
- Всем больным АФС-нефропатией независимо от клинической формы АФС показано лечение артериальной гипертензии (см. соответствующий раздел данного руководства).

Дальнейшее ведение

Всем больным АФС-нефропатией как при первичном, так и при вторичном АФС необходимо диспансерное наблюдение, цель которого — профилактика повторных тромбозов во внутрипочечных сосудах, что позволяет замедлить прогрессирование нефропатии. В связи с этим показана длительная (возможно, пожизненная) терапия варфарином*. В ходе лечения показатели МНО следует контролировать ежемесячно. Кроме того, больным с АФС-нефропатией показаны:

- контроль общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови с определением ККСК и СКФ — 1 раз в 3 мес;
- контроль липидного спектра крови — ежегодно;
- контроль аКЛ и ВА — ежегодно;
- консультация офтальмолога для контроля состояния сосудов сетчатки — ежегодно.

Информация для пациентов

АФС характеризуется склонностью крови к избыточному свертыванию, что приводит к повторному развитию тром-

бозов разной локализации, в том числе и в с
Чтобы уменьшить риск тромбообразования, след
от курения, потреблять не менее 1,5–2,0 л жид
избегать приема мочегонных препаратов, длител
денного положения тела (многочасовые авиап
в автомобиле и т.п.). Для профилактики развит
тромбозов необходим постоянный прием варфа
обеспечивающей уровень МНО 2,5–3,0, котору
подбирать индивидуально. При достижении стаб
зателей МНО их следует контролировать ежем
ременно сообщая наблюдающему врачу как о по
и о снижении уровня МНО, поскольку значение
теля более 4 может сопровождаться кровоточив
2 – повторным тромбозом.

Прогноз

Прогноз АФС-нефропатии при естественном т
гоприятный: 10-летняя почечная выживаемость с
Факторы риска развития ХПН у больных АФС
тяжелая артериальная гипертензия, эпизоды
ухудшения функции почек, признаки ишемии по
УЗДГ, а также артериолосклероз и интерстициа
в биоптате почки. У больных АФС-нефропати
нальными артериальными тромбозами в анам
никает чаще. Единственный фактор, благоприя
на прогноз АФС-нефропатии, – лечение ант
на любом этапе течения болезни. Антикоагуля
увеличивает 10-летнюю почечную выживаемост

Глава 15

Тубулоинтерстициальные поражения

15.1. Острый и хронический пиелонефриты

Н.Б. Гордовская, В.В. Борисов, С.О. Андросова

Синонимы

Острый тубулоинтерстициальный нефрит, пиелит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Определение

Пиелонефрит — неспецифическое микробное очаговое воспаление интерстициальной ткани почки и чашечно-лоханочной системы, нередко с вовлечением клубочков.

Коды по МКБ-10

- N10. Острый тубулоинтерстициальный нефрит.
- N11.9. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный.
- N20.9. Мочевые камни неуточненные.
- N13. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.
- N13.0. Гидронефроз с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения.
  - N13.1. Гидронефроз со стриктурой мочеточника, не классифицированный в других рубриках.
  - N13.2. Гидронефроз с обструкцией почки и мочеточника камнем.
  - N13.3. Другие и неуточненные гидронефрозы.
  - N13.4. Гидроуретер.
  - N13.5. Перегиб и стриктура мочеточника без гидронефроза.
  - N13.6. Пионефроз.
  - N13.7. Уропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом.
  - N13.8. Другая обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.

- N13.9. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная.

• При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют код B95–97.

Эпидемиология

Пиелонефрит — частое заболевание почек во всех возрастных группах. В детском возрасте его частота составляет 7,3–27,5 случая на 1000 населения, у взрослых — 0,82–1,46 случая на 1000 населения. По расчетным данным, заболеваемость острым пиелонефритом среди жителей России составляет 0,9–1,3 млн наблюдений в год. С эпидемиологической точки зрения наибольшему риску подвержены три группы населения: девочки; беременные и родильницы; пациенты пожилого и старческого возраста. Девочки в возрасте от 2 до 15 лет болеют пиелонефритом в 6 раз чаще, чем мальчики; почти такое же соотношение сохраняется между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрасте (7:1). У мужчин пиелонефрит чаще наблюдают после 40–50 лет, что обычно связано с обструктивными заболеваниями мочевых путей (МКБ, аденома, рак простаты и др.). У мальчиков и молодых мужчин необструктивный пиелонефрит встречается крайне редко.

Хронический пиелонефрит — почти всегда следствие острого пиелонефрита при недостаточном его лечении (40–50% — при обструктивном пиелонефрите, 10–20% — при гестационном) или может развиваться постепенно, часто начиная с детского возраста (преимущественно у девочек).

Профилактика

Среди факторов риска развития пиелонефрита наиболее значимы нефролитиаз, нефроптоз, новообразования, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисфункция мочевого пузыря, дистопии, подковообразная почка, удвоение верхних мочевыводящих путей, эктопии устья мочеточника, поликистоз почек, беременность. Острый пиелонефрит может возникнуть после переохлаждения (при наличии латентных хронических воспалительных очагов в организме), травмы, дистанционного камнедробления при нефролитиазе, урологических операций на почке и мочевыводящих путях. Тяжело протекает пиелонефрит на фоне иммуносупрессивной терапии, лучевых воздействий, у больных сахарным диабетом, а также у пациентов пожилого и старческого возраста.

У молодых женщин большое значение придают воспалительным заболеваниям гениталий, дефлорационному циститу. Особое место занимает пиелонефрит беременных и раннего послеродового периода (гестационный).

Меры профилактики хронического пиелонефрита состоят в своевременном и тщательном лечении острого пиелонефрита, инфекций мочевой системы любой локализации, выявлении и, по возможности, устранении причин, препятствующих нормальному оттоку мочи (конкременты, стриктуры мочеточников, аденома простаты и др.), функциональных расстройств уродинамики (при гормональном дисбалансе у женщин, применении контрацептивов, менопаузе и т.д.), рефлекторных нарушений мочевыведения (при заболеваниях органов малого таза), санации хронических очагов инфекции, лечении сопутствующих заболеваний.

Необходимо диспансерное наблюдение уролога, нефролога (терапевта) для своевременного лечения обострений, профилактики рецидивов хронического пиелонефрита и его дальнейшего прогрессирования.

Скрининг

При отборе пациентов для скрининга следует учитывать факторы, которые могут способствовать нарушению оттока мочи (см. выше — факторы риска)

Рекомендуемые методы скрининга:

- расспрос и уточнение анамнеза (характерны местные и общие клинические проявления пиелонефрита — боль в поясничной области, лихорадка, признаки интоксикации);
- измерение АД;
- общий анализ мочи (лейкоцитурия, микрогематурия, бактериурия, реже протеинурия <1,0 г/сут.) Изменения мочи могут отсутствовать в начале заболевания, а также при полной окклюзии мочеточника камнем;
- УЗИ почек для исключения причин, способствующих нарушению внутрипочечной уродинамики, исключение других заболеваний почек (опухоль, туберкулез и др.).

Классификация

Различают обструктивный и необструктивный пиелонефрит, который по течению бывает острым и хроническим, последнему свойственно латентное и рецидивирующее течение. По распространению пиелонефрит может быть одно- и двусторонним. Необструктивный пиелонефрит, в отличие от обструктивного, возникает без предшествующих структурно-функциональных изменений в почках и мочевых путях. В основе обструктивного пиелонефрита всегда лежат расстройства уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс) и факторы механической окклюзии (закупорки) верхних мочевых путей (конкременты,

кровяные сгустки, воспалительный детрит, стриктура мочеточника, сдавление его извне и др.), сопровождаемые нарушением пассажа мочи из почки в мочевой пузырь.

Острый пиелонефрит или обострение хронического могут протекать в виде серозного (обратимого) и гнойного (необратимого, деструктивного) воспаления, протекающего в форме апостематозного нефрита, абсцесса, карбункулов почки. В запущенных случаях могут возникать очаговый и диффузный паранефрит и флегмона забрюшинного пространства.

Этиология

Основные возбудители инфекции — представители семейства *Enterobacteriaceae* (грамотрицательные палочки), из которых на долю *E. coli* приходится около 80% (при неосложненном пиелонефрите), реже — *Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp.* При осложненном пиелонефрите частота выделения *E. coli* резко уменьшается, возрастает значение *Proteus spp., Pseudomonas spp.*, других грамотрицательных бактерий, а также грамположительных кокков — *S. saprophyticus, S. epidermidis, Enterococcus faecalis*, грибов. Примерно у 20% больных (особенно в стационаре и с постоянным катетером) отмечают микробные ассоциации, нередко сочетание *E. coli* и *E. faecalis*. Старческий (сенильный) пиелонефрит часто вызывает синегнойная палочка (*P. aeruginosa*).

Для развития воспалительного процесса имеет значение не только состояние макроорганизма, но и свойства микроорганизма — вид возбудителя, вирулентность, наличие фимбрий, склонность к адгезии, способность вырабатывать факторы, повреждающие эпителий мочевых путей (цитотоксический некротизирующий фактор 1, гемолизин, аэробактин и др.).

Способность микроорганизмов к адгезии обусловлена наличием у них специализированных органелл — фимбрий (или пилей), позволяющих бактериям прикрепляться к клеткам мочевыводящих путей; благодаря наличию жгутиков они способны продвигаться по мочевым путям против тока мочи. Наличие капсулярных антигенов способствует подавлению опсонизации, фагоцитоза и комплементзависимой бактерицидной активности крови. Эндоплазматические антигены оказывают эндотоксический эффект, способствуя снижению двигательной активности гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, вплоть до полной ее блокады. Особо вирулентные возбудители (плазмокоагулирующие стафилококки) способны к фиксации и размножению в ткани почки без дополнительных неблагоприятных условий.

Способность некоторых микроорганизмов формировать так называемые биофильмы, или биопленки (сообщества возбу-

дителей, покрытых общей капсулоподобной оболочкой, защищающей их от воздействия бактерицидных факторов организма человека), является одной из причин развития резистентности инфекций мочевых путей к антибактериальной терапии.

Патогенез

Основные пути проникновения инфекции в почку — уриногенный (или восходящий), через уретру, мочевой пузырь и мочеточник, по просвету или стенке последнего, и гематогенный (при наличии острой и хронической инфекции в организме — аппендицит, остеомиелит, послеродовая инфекция и др.). На фоне острых и хронических кишечных инфекций считают возможным и лимфогенный путь инфицирования.

Возникновению воспалительного процесса способствуют нарушения уродинамики функциональной или органической природы, препятствующие нормальному оттоку мочи и повышающие вероятность ее инфицирования. Повышение давления в чашечно-лоханочной системе ведет к сдавлению тонкостенных форникальных вен, их разрыву с прямым попаданием инфекции из лоханки в венозное русло почки, с возможным вторичным гематогенным инфицированием почечной коры и интерстициальных пространств органа. Часто причиной развития хронического необструктивного пиелонефрита становится пузырно-мочеточниковый рефлюкс, развивающийся при дискоординации уродинамических процессов, нарушении возбудимости, тонуса и сократительной способности детрузора, детрузорно-сфинктерной диссинергии.

Лечение острого пиелонефрита способно привести к купированию воспаления, однако сохраняющаяся колонизация интерстиция почки, верхних мочевыводящих путей, прогрессирующий фиброз интерстициальной ткани на фоне способствующих факторов (камнеобразование, ретенционные изменения в чашечно-лоханочной системе и мочеточнике, расстройства уродинамики — пузырно-мочеточниковый рефлюкс) создают условия перехода острого воспаления в хроническое с рецидивирующим или латентным течением. При этом любую активизацию хронического микробного воспаления в почке следует рассматривать как потенциальный острый пиелонефрит.

Патоморфология

Поражение почек при остром пиелонефрите характеризуется признаками воспаления межуточной ткани с деструкцией канальцев (интерстициальный отек стромы, нейтрофильная инфильтрация мозгового вещества, периваскулярных пространств) и гнойным расплавлением ткани по мере прогрессирования. Процесс обычно носит очаговый характер.

Для хронического пиелонефрита наиболее лимфоидные и гистиоцитарные инфильтрат участки расширения канальцев, часть из котор лоидными массами (тиреоидоподобная транс цев; на поздних стадиях отмечают поражени веносных сосудов; характерно массовое зап и их замещение неоформленной соединительн

Важнейший признак, отличающий пиело тубулоинтерстициальных поражений почки вовлечение в воспалительный процесс ча системы.

Клиническая картина

Для острого пиелонефрита характерно с болью в поясничной области с одной или ливающейся при пальпации, ходьбе, покола нием температуры тела до 38–40 °С, с потр ми, проливными потами. Иногда, чаще у же начинается с дизурии (учащенное, болезне ние, неприятные ощущения и боль над ло гематурия). Общими проявлениями интокси слабость, мышечные и головные боли, отсутс нота, рвота. При обструктивном пиелонефри выходят местные проявления (почечная коли ной области), более выражена общая интокси пациентов клинические проявления острого г быть минимальными при тяжелых гнойно-де нениях в почке.

Если острый пиелонефрит возникает на го, при опросе пациента выясняют, что ан имели место и ранее.

Для хронического пиелонефрита, проте боль не столь характерна (могут быть ту тяжесть в поясничной области). Преобла цифические проявления (головная боль в о снижение аппетита, слабость, быстрая утс чинный субфебрилитет, гипохромная ан гипертензия). В период обострения клини логична острому пиелонефриту.

Диагностика

Диагностика пиелонефрита основана на лениях, результатах лабораторных и инст дований.

Общеклинические симптомы при остро

- высокая лихорадка (до 30–40 °С) постоянного или ремиттирующего типа с ознобами и потами;
- симптомы интоксикации — слабость, вялость, разбитость, тошнота, рвота, артралгии, миалгии, головная боль особенно выражены при гнойных формах.

Местные симптомы:

- боли в поясничной области (как правило, односторонние), тупые или значительной интенсивности, иррадиирующие по ходу мочеточника в паховую область, гениталии;
- напряжение мышц в поясничной области, положительный симптом поколачивания по поясничной области и симптом Пастернацкого, возможно вынужденное сгибание и приведение ноги к туловищу на стороне поражения;
- локальная болезненность в поясничной области и напряжение мышц передней брюшной стенки при одновременной бимануальной пальпации поясничной области.

Хронический пиелонефрит обычно характеризуется слабо выраженной клинической симптоматикой вследствие вялого (скрытого, латентного) течения заболевания.

У больных пожилого возраста клинические проявления пиелонефрита могут значительно варьировать: от малосимптомной или бессимптомной латентно протекающей хронической мочевой инфекции неясной интоксикации и гипохромной анемии до внезапного бактериотоксического шока с тяжелым коллапсом, ДВС-синдромом, геморрагическими проявлениями, септицемией, острым нарушением кислотно-щелочного состояния (ацидоз) и нарушением функции печени с летальным исходом. Дифференциально-диагностические трудности при заболевании у пожилых пациентов могут возникать в оценке активности воспалительного процесса, поскольку пиелонефрит развивается или обостряется на мультиморбидном старческом фоне с проявлениями системных сосудистых заболеваний, опухолевых процессов или обменных нарушений.

Лабораторные исследования

- **Общий анализ мочи:** лейкоцитурия (пиурия) различной степени выраженности [может отсутствовать на ранних (серозных) стадиях острого необструктивного пиелонефрита, при полной окклюзии верхних мочевых путей конкрементом]; бактериурия (непостоянно, наиболее часто и значительна в период обострения), возможна микромакрогематурия, особенно на фоне почечной колики; протеинурия (обычно <1,0 г/сут или отсутствует); изредка можно обнаружить единичные гиалиновые и лейкоцитарные цилиндры; щелочная реакция мочи (при инфицировании видами *Proteus, Klebsiella, Pseudomonas*).

- **Анализ мочи по Нечипоренко:** уточнен
пени выраженности лейкоцитурии и гема
- **Посев мочи** с определением чувствител
тикам.

Диагностически значимая бактериурия (ре
2006–2007):

- при неосложненном остром пиелонефрит
- осложненном пиелонефрите у мужчин ≥1
- осложненном пиелонефрите у женщин ≥

Ложноположительный результат возможен
бактерий из влагалища, наружных половых ор

- **Проба Зимницкого:** снижение относит
мочи — характерный признак хроническо
при остром воспалении, как правило, но
характер.
- **Общий анализ крови:** лейкоцитоз со
влево, повышение СОЭ; в тяжелых с
у пожилых пациентов, — снижение гемо
- **Биохимическое исследование сы**
исключение гипергликемии, гиперурике
циональной способности почек (креат
крови, мочевина, СКФ). Преходящая
выражена при полной окклюзии верхн
конкрементом, при формировании
шунта, а также при вовлечении в острый
процесс контралатеральной почки.

При хроническом пиелонефрите повышен
продуктов азотистого обмена (креатинин сыв
мочевая кислота), электролитные нарушени
гипонатриемия, гипокальциемия) — призна
ХПН.

В период острого воспаления и нарастающ
сикации в крови может быть повышена акти
(АЛТ, АСТ), диспротеинемия (гипоальбуми

При выявлении пиурии в осадке разовой
дует обязательно уточнить ее источник. О к
выделениями половых органов, особенно у
ствуют скопления лейкоцитов, значительны
ского эпителия и примесь слизи в осадке.
информацию дает двухстаканная проба.

Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование

УЗИ почек при остром пиелонефрите по
асимметричность изменений почек; относи

в объеме пораженной почки, ограничение или отсутствие дыхательной подвижности почки за счет отека околопочечной клетчатки, утолщение почечной паренхимы вследствие интерстициального отека, появление очаговых изменений в паренхиме (гипоэхогенные участки), которые при гнойном пиелонефрите (карбункул и абсцесс почки) приобретают очерченный характер; эхонегативное очаговое образование в непосредственной близости от почки — паранефральный абсцесс; причины нарушения уродинамики — конкременты, аномалии развития, нефроптоз (косвенный признак нарушений оттока мочи — расширение чашечно-лоханочной системы; иногда виден и расширенный прилоханочный отдел мочеточника).

Допплерографическое исследование почечных сосудов при остром пиелонефрите подтверждает нарушения кровотока в мелких сосудах коры и мозгового вещества, очаговые ишемические изменения при карбункулах и абсцессах. Особую ценность УЗИ приобретает при остром гестационном пиелонефрите, когда рентгенологические исследования абсолютно противопоказаны.

При хроническом пиелонефрите УЗИ позволяет выявить неровность и деформацию контура почки, уменьшение ее размеров и толщины паренхимы (изменение рено-кортикального индекса), расширение и деформацию чашечно-лоханочной системы, огрубение контура чашечек, пиелоэктазии. Дуплексное сканирование позволяет оценить диффузные нарушения кровотока в сосудах почечной коры при сморщивании почек, выявить возможный стеноз почечной артерии у больных со сморщенной почкой и АГ.

Рентгенологические и магнитно-резонансные исследования

Рентгенологические исследования (обзорный снимок, экскреторная урография, КТ) позволяют диагностировать конкременты, аномалии развития почек и мочевыводящих путей, признаки нарушения оттока мочи (гидрокаликоз, пиелоэктазия, ГНФ, уретерогидронефроз), отсутствие дыхательной подвижности почки на стороне поражения.

При полной окклюзии верхних мочевых путей, чаще конкрементом, при остром пиелонефрите пораженная почка может не выделять рентгеноконтрастное вещество или замедлять его экскрецию. Значительно бóльшие диагностические возможности имеют современные рентгенологические и МРТ-исследования. Преимущество МРТ — возможность применения при непереносимости контрастных йодистых препаратов, а также у больных с ХПН, когда введение рентгеноконтрастных веществ противопоказано.

Радионуклидные методы

Радионуклидные методы при остром пиелонефрите диагностического значения не имеют. При пиелонефритически сморщенной почке позволяют идентифицировать функционирующую паренхиму, оценить ее активность в процентах по отношению к контралатеральному органу, что бывает важно на начальных стадиях ХПН.

Биопсия почек

Биопсия почек и морфологические исследования для диагностики большого значения не имеют в связи с очаговым характером поражения.

Дифференциальная диагностика

При остром пиелонефрите необходимо исключить острый холецистит, панкреатит, аппендицит, у женщин — воспалительные заболевания придатков, у мужчин — острое воспаление простаты. У детей, больных пожилого и старческого возраста необходима дифференциальная диагностика пиелонефрита с острыми инфекциями (грипп, пневмония, некоторые кишечные инфекции, сепсис). Хронический пиелонефрит дифференцируют от ХГН латентного течения, хронического интерстициального нефрита, поражения почек при гипертонической болезни, туберкулезе почек.

Лечение

Лечение пиелонефрита должно быть комплексным, индивидуальным, направленным не только на борьбу с возбудителем (этиотропная терапия), но и на ликвидацию воспалительного процесса.

Цели лечения

- Устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде.
- Профилактика рецидивов.
- Коррекция по возможности урологических и других факторов, способствующих развитию и прогрессированию пиелонефрита.

Перед началом лечения необходимо уточнить его формы (обструктивный, необструктивный), определить характер и перспективы лечения. Лечение больных острым пиелонефритом в силу опасности возникновения гнойно-деструктивных форм, требующих инвазивных вмешательств, необходимо проводить в экстренном порядке в специализированных урологических отделениях.

У пациентов с необструктивным пиелонефритом эмпирическую антимикробную терапию следует начинать неотложно,

в объеме пораженной почки, ограничение или отсутствие дыхательной подвижности почки за счет отека околопочечной клетчатки, утолщение почечной паренхимы вследствие интерстициального отека, появление очаговых изменений в паренхиме (гипоэхогенные участки), которые при гнойном пиелонефрите (карбункул и абсцесс почки) приобретают очерченный характер; эхонегативное очаговое образование в непосредственной близости от почки — паранефральный абсцесс; причины нарушения уродинамики — конкременты, аномалии развития, нефроптоз (косвенный признак нарушений оттока мочи — расширение чашечно-лоханочной системы; иногда виден и расширенный прилоханочный отдел мочеточника).

Допплерографическое исследование почечных сосудов при остром пиелонефрите подтверждает нарушения кровотока в мелких сосудах коры и мозгового вещества, очаговые ишемические изменения при карбункулах и абсцессах. Особую ценность УЗИ приобретает при остром гестационном пиелонефрите, когда рентгенологические исследования абсолютно противопоказаны.

При хроническом пиелонефрите УЗИ позволяет выявить неровность и деформацию контура почки, уменьшение ее размеров и толщины паренхимы (изменение рено-кортикального индекса), расширение и деформацию чашечно-лоханочной системы, огрубение контура чашечек, пиелоэктазии. Дуплексное сканирование позволяет оценить диффузные нарушения кровотока в сосудах почечной коры при сморщивании почек, выявить возможный стеноз почечной артерии у больных со сморщенной почкой и АГ.

Рентгенологические и магнитно-резонансные исследования

Рентгенологические исследования (обзорный снимок, экскреторная урография, КТ) позволяют диагностировать конкременты, аномалии развития почек и мочевыводящих путей, признаки нарушения оттока мочи (гидрокаликоз, пиелоэктазия, ГНФ, уретерогидронефроз), отсутствие дыхательной подвижности почки на стороне поражения.

При полной окклюзии верхних мочевых путей, чаще конкрементом, при остром пиелонефрите пораженная почка может не выделять рентгеноконтрастное вещество или замедлять его экскрецию. Значительно бóльшие диагностические возможности имеют современные рентгенологические и МРТ-исследования. Преимущество МРТ — возможность применения при непереносимости контрастных йодистых препаратов, а также у больных с ХПН, когда введение рентгеноконтрастных веществ противопоказано.

Радионуклидные методы

Радионуклидные методы при остром пиелонефрите диагностического значения не имеют. При пиелонефритически сморщенной почке позволяют идентифицировать функционирующую паренхиму, оценить ее активность в процентах по отношению к контралатеральному органу, что бывает важно на начальных стадиях ХПН.

Биопсия почек

Биопсия почек и морфологические исследования для диагностики большого значения не имеют в связи с очаговым характером поражения.

Дифференциальная диагностика

При остром пиелонефрите необходимо исключить острый холецистит, панкреатит, аппендицит, у женщин — воспалительные заболевания придатков, у мужчин — острое воспаление простаты. У детей, больных пожилого и старческого возраста необходима дифференциальная диагностика пиелонефрита с острыми инфекциями (грипп, пневмония, некоторые кишечные инфекции, сепсис). Хронический пиелонефрит дифференцируют от ХГН латентного течения, хронического интерстициального нефрита, поражения почек при гипертонической болезни, туберкулезе почек.

Лечение

Лечение пиелонефрита должно быть комплексным, индивидуальным, направленным не только на борьбу с возбудителем (этиотропная терапия), но и на ликвидацию воспалительного процесса.

Цели лечения

- Устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде.
- Профилактика рецидивов.
- Коррекция по возможности урологических и других факторов, способствующих развитию и прогрессированию пиелонефрита.

Перед началом лечения необходимо уточнить его формы (обструктивный, необструктивный), определить характер и перспективы лечения. Лечение больных острым пиелонефритом в силу опасности возникновения гнойно-деструктивных форм, требующих инвазивных вмешательств, необходимо проводить в экстренном порядке в специализированных урологических отделениях.

У пациентов с необструктивным пиелонефритом эмпирическую антимикробную терапию следует начинать неотложно,

тогда как с обструктивным — только после восстановления оттока мочи из почки (катетер-стент, нефростомия) (существует опасность бактериотоксического шока в результате массивной гибели микроорганизмов с выделением токсинов в условиях обструкции и гибели пациента). Антибактериальная терапия хронического обструктивного пиелонефрита при наличии конкрементов или изменений верхних мочевыводящих путей, нарушающих отток мочи, бесперспективна и имеет лишь временный эффект. Обострения хронического пиелонефрита следует всегда рассматривать как острый воспалительный процесс. Важный фактор выбора лечения, антибактериального препарата, его дозы и длительности применения — оценка функции почек.

Медикаментозное лечение

При остром пиелонефрите, требующем экстренной диагностики и лечения, этиотропная антибактериальная терапия на первом этапе (до получения сведений о возбудителе и в период ожидания результата) может быть *эмпирической* с применением **антибиотиков широкого спектра действия** в высокой дозе (низкие дозы могут способствовать переходу острого пиелонефрита в необратимые гнойно-деструктивные формы, требующие оперативного лечения) с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции и уровня их резистентности по данным местного микробиологического мониторинга. После получения результатов посева мочи с определением микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным средствам выбирают более предпочтительный для данного конкретного больного препарат. Длительность применения антибактериального препарата не менее 7–14 сут.

Препараты для лечения пиелонефрита должны обладать высокой антибактериальной активностью, широким спектром действия, высокой концентрацией в ткани почки и моче, отсутствием нефротоксичности. Применяют **антибиотики** (защищенные пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы), **уроантисептики** (нитрофураны, нефторированные хинолоны, триметоприм, включая его сочетание с сульфаметоксазолом), **растительные препараты**.

В качестве *эмпирической терапии* используют ингибиторзащищенные пенициллины, устойчивые к действию β-лактамаз (ампициллин+сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота), высокоактивные как в отношении грамотрицательных бактерий, так и в отношении стафилококков, выделяющих β-лактамазы. Резистентность, по данным исследования UTIAP-III (2004), к этим антибиотикам штаммов *E. coli* колеблется от 0 до 3,8%. Наряду с пенициллинами широко применяют и другие

β-лактамные антибиотики — цефалоспорины создающие высокие концентрации в паренхи обладающие умеренной нефротоксичностью. дования ДАРМИС (2011), частота продукции ренного спектра действия среди штаммов *E. co* При лечении осложненных форм пиелонеф госпитальной инфекции, особенно вызванно ными аэробными бактериями, включая сине могут использоваться аминогликозиды, карба + циластатин — тиенам*, меропенем). Огранич аминогликозидов обусловлено их ототоксичн сичностью.

По данным исследования ДАРМИС (2011 ных препаратов наибольшей активностью в о ной палочки обладали карбапенемы, также выс *in vitro* обладали цефоперазон*/сульбактам (9 лин*/тазобактам (95,7%), амикацин и цефепи

В настоящее время не могут быть рекоме ния пиелонефрита аминопенициллины (ам сициллин), цефалоспорины I поколения, ни высокой (>20%) резистентности *E. coli* к этим

При ХПН в обычной дозе можно назнач метаболизируемые печенью: азитромицин (циклин, пефлоксацин (абактал*), хлорамфе тин*), цефаклор (цеклор*), цефоперазон (це эритромицин.

Антибактериальная терапия при легком ненного пиелонефрита (рецидив, обострен может быть ограничена приемом препарат ствами выбора в этом случае могут быть:

- фторхинолоны (кроме нолицина*, в св центрацией в ткани почки), защищенные
- цефалоспорины II–III поколения в те без смены препаратов при клиническо терапии.

Критерии эффективности проводимого л лизация температуры тела, исчезновение бо вращение к норме показателей периферическ ство лейкоцитов, СОЭ), исчезновение бакте или стойкое отсутствие лейкоцитурии, протеи функциональных показателей почек.

Режим. Диета

Режим определяется состоянием больно процесса. Во время обострения (период вы ры) — постельный режим.

Диета больных хроническим пиелонефритом при отсутствии АГ и ХПН близка к физиологической и не отличается от обычного пищевого рациона. При АГ рекомендуют диету с пониженным содержанием соли, при ХПН – с ограничением количества белка. Больные должны получать достаточное количество жидкости – 1,5–2,0 л ежедневно, исключение составляют больные с нарушенным оттоком мочи и признаками застойной сердечной недостаточности.

Дальнейшее ведение

Все больные хроническим пиелонефритом нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении с обследованием каждые 6 мес.

При обострении обструктивного пиелонефрита больной должен получать лечение в урологическом стационаре, при необструктивном пиелонефрите возможно лечение в нефрологическом отделении, но при непременном участии уролога. Специальными показаниями к стационарному лечению пациентов, страдающих хроническим пиелонефритом, являются: быстрое прогрессирующее ухудшение функции почек, неконтролируемая АГ, выраженная интоксикация.

С целью профилактики рецидивов показана фитотерапия. Климатическое лечение специально для больных пиелонефритом не используют. Санаторно-курортное (бальнеологическое) лечение главным образом показано больным калькулезным пиелонефритом в стадии ремиссии при наличии мелких камней и при отсутствии нарушений оттока мочи после их отхождения, а также после литотрипсии или оперативного удаления конкрементов. Больным с тяжелой АГ, выраженной анемией и ХПН санаторно-курортное лечение противопоказано.

Ведение больных с почечной недостаточностью, обусловленной хроническим пиелонефритом, осуществляют по общим правилам в центрах, где при необходимости проводят заместительную терапию.

Прогноз

При своевременной диагностике и правильном лечении острого пиелонефрита прогноз благоприятный, однако нередко перенесенный острый пиелонефрит становится хроническим. Хронический необструктивный пиелонефрит носит характер медленно прогрессирующего заболевания с исходом в ХПН, протекает благоприятно. Частые вспышки острого процесса, напротив, делают прогноз в отношении функции почек и жизни менее благоприятным.

15.2. Уратная нефропатия

И.М. Балкаров, М.В. Лебедева

Синонимы

Синонимами уратной нефропатии являются часто применяемые термины «подагрическая нефропатия» или «подагрическое поражение почек».

Определение

Уратной нефропатией называют различные варианты поражения почек (острая мочекислая блокада, уратный нефролитиаз, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит), часто сосуществующие или формирующиеся последовательно при нарушениях обмена мочевой кислоты, как правило, уже при стойкой гиперурикемии.

Коды по МКБ-10

- M10. Подагра.
- N22.8. Камни мочевых путей при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках.
- N11.8. Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты.
- N11.9. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный.

Эпидемиология

Распространенность отдельных вариантов уратной нефропатии не установлена.

Выделяют состояния, при которых частота различных вариантов уратного поражения почек может быть значительной:

- ожирение, в том числе абдоминальное;
- СД 2 типа;
- метаболический синдром;
- эссенциальная артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность, особенно III–IV функционального класса (NYHA), требующая постоянного применения тиазидных или петлевых диуретиков.

Среди особенностей образа жизни, предрасполагающих к росту частоты гиперурикемии и ее органных последствий, первоочередное значение имеет злоупотребление алкоголем, вызывающее стойкое повышение сывороточного уровня мочевой кислоты и связанной с ним суставной подагры и артериальной гипертензии, что, очевидно, обусловливает формирование уратного ТИН.

Из вторичных вариантов гиперурикемии, приводящих к поражению почек, имеет значение гиперуринемия, наблюдае-

мая при злокачественных опухолях и существенно нарастающая после сеансов химио- или лучевой терапии (синдром распада опухоли). Частота стойкой гиперурикемии также значительно возрастает при гипотиреозе и псориазе.

Профилактика

Первичную профилактику нарушений обмена мочевой кислоты проводят у пациентов с наследственным анамнезом уратного дисметаболизма (суставная подагра и др.), при других нарушениях обмена (ожирение, СД 2 типа, метаболический синдром), а также при эссенциальной артериальной гипертензии, ее осложнениях (хроническая сердечная недостаточность, церебральный инсульт, ИБС).

Меры первичной профилактики необходимы больным с клинически очевидными проявлениями нарушений обмена мочевой кислоты — суставной подагрой или уратной нефропатией.

Скрининг

К пациентам, подлежащим обследованию на предмет уратной нефропатии, относят:

- страдающих суставной подагрой;
- с наследственным анамнезом нарушений обмена мочевой кислоты, других метаболических расстройств, больных эссенциальной артериальной гипертензией и с ее осложнениями;
- страдающих СД 2 типа или с инсулинорезистентностью;
- с ожирением, особенно абдоминальным;
- с метаболическим синдромом;
- с хронической сердечной недостаточностью, особенно больных, получающих тиазидные и/или петлевые диуретики.

Скрининг признаков уратной нефропатии включает:

- измерение АД общепринятым методом (как правило, выявляют его стойкое повышение);
- общий анализ мочи (обнаруживают кристаллы уратов, преходящую эритроцитурию, непостоянную следовую протеинурию, снижение относительной плотности мочи);
- биохимическое исследование крови (обнаруживают гиперурикемию, возможна гиперкреатининемия);
- расчет СКФ по формуле *Кокрофта–Голта* или MDRD, возможно снижение СКФ, в том числе и при нормальном уровне сывороточного креатинина;
- оценка суточной экскреции мочевой кислоты с мочой в пробе Реберга (выявление гиперурикозурии, которая еще при нормальном уровне урикемии указывает на раннюю стадию хронического уратного ТИН);

- проба Зимницкого (обнаруживают снижение относительной плотности мочи, отражающей нарушение концентрационной функции почек);
- УЗИ почек (их уменьшение, снижение толщины коркового слоя, обнаружение камней, кист).

Классификация

Выделяют несколько форм уратной нефропатии, которые часто сосуществуют (табл. 15-1).

Таблица 15-1. Формы уратной нефропатии

Форма	Описание
Острая мочекислая нефропатия	Острое ухудшение функции почек. Резкий и трудно купируемый подъем АД. При разрешении ОПН наблюдают полиурию и существенное повышение экскреции мочевой кислоты с мочой
Хронический уратный ТИН	Первый клинический признак — артериальная гипертензия, часто выраженная. Изменения мочи включают следовую протеинурию и транзиторную эритроцитурию, нередко обнаруживают значительное количество уратов. Начинается на стадии гиперурикозурии при нормальной уремии. Может приводить к ХПН при отсутствии уратного нефролитиаза, также нередки приступы суставной подагры
Уратный нефролитиаз	Возможны почечные колики с отхождением мочи бурого цвета. Почти всегда сочетается с уратным ТИН

Кроме того, рассматривают так называемый гиперурикемический вариант ХГН (морфологически — мезангиопролиферативный). У части больных МПГН гиперурикемия может быть сопутствующей (например, при IgA-нефропатии у пациента, злоупотребляющего алкоголем) или возникать вторично при снижении СКФ.

Этиология

Наследственная предрасположенность обосновывает вклад генетических факторов в формирование нарушений обмена мочевой кислоты, особенно очевидный при моногенных заболеваниях, например синдроме Леша–Нихана и др., при которых наблюдают врожденную недостаточность ферментов, участвующих в катаболизме мочевой кислоты.

На уровне общей популяции значительная частота уратного дисметаболизма может быть объяснена распространенностью

мая при злокачественных опухолях и существенно нарастающая после сеансов химио- или лучевой терапии (синдром распада опухоли). Частота стойкой гиперурикемии также значительно возрастает при гипотиреозе и псориазе.

Профилактика

Первичную профилактику нарушений обмена мочевой кислоты проводят у пациентов с наследственным анамнезом уратного дисметаболизма (суставная подагра и др.), при других нарушениях обмена (ожирение, СД 2 типа, метаболический синдром), а также при эссенциальной артериальной гипертензии, ее осложнениях (хроническая сердечная недостаточность, церебральный инсульт, ИБС).

Меры первичной профилактики необходимы больным с клинически очевидными проявлениями нарушений обмена мочевой кислоты — суставной подагрой или уратной нефропатией.

Скрининг

К пациентам, подлежащим обследованию на предмет уратной нефропатии, относят:

- страдающих суставной подагрой;
- с наследственным анамнезом нарушений обмена мочевой кислоты, других метаболических расстройств, больных эссенциальной артериальной гипертензией и с ее осложнениями;
- страдающих СД 2 типа или с инсулинорезистентностью;
- с ожирением, особенно абдоминальным;
- с метаболическим синдромом;
- с хронической сердечной недостаточностью, особенно больных, получающих тиазидные и/или петлевые диуретики.

Скрининг признаков уратной нефропатии включает:

- измерение АД общепринятым методом (как правило, выявляют его стойкое повышение);
- общий анализ мочи (обнаруживают кристаллы уратов, преходящую эритроцитурию, непостоянную следовую протеинурию, снижение относительной плотности мочи);
- биохимическое исследование крови (обнаруживают гиперурикемию, возможна гиперкреатининемия);
- расчет СКФ по формуле *Кокрофта–Голта* или MDRD, возможно снижение СКФ, в том числе и при нормальном уровне сывороточного креатинина;
- оценка суточной экскреции мочевой кислоты с мочой в пробе Реберга (выявление гиперурикозурии, которая еще при нормальном уровне урикемии указывает на раннюю стадию хронического уратного ТИН);

- проба Зимницкого (обнаруживают снижение относительной плотности мочи, отражающей нарушение концентрационной функции почек);
- УЗИ почек (их уменьшение, снижение толщины коркового слоя, обнаружение камней, кист).

Классификация

Выделяют несколько форм уратной нефропатии, которые часто сосуществуют (табл. 15-1).

Таблица 15-1. Формы уратной нефропатии

Форма	Описание
Острая мочекислая нефропатия	Острое ухудшение функции почек. Резкий и трудно купируемый подъем АД. При разрешении ОПН наблюдают полиурию и существенное повышение экскреции мочевой кислоты с мочой
Хронический уратный ТИН	Первый клинический признак — артериальная гипертензия, часто выраженная. Изменения мочи включают следовую протеинурию и транзиторную эритроцитурию, нередко обнаруживают значительное количество уратов. Начинается на стадии гиперурикозурии при нормальной урикемии. Может приводить к ХПН при отсутствии уратного нефролитиаза, также нередки приступы суставной подагры
Уратный нефролитиаз	Возможны почечные колики с отхождением мочи бурого цвета. Почти всегда сочетается с уратным ТИН

Кроме того, рассматривают так называемый гиперурикемический вариант ХГН (морфологически — мезангиопролиферативный). У части больных МПГН гиперурикемия может быть сопутствующей (например, при IgA-нефропатии у пациента, злоупотребляющего алкоголем) или возникать вторично при снижении СКФ.

Этиология

Наследственная предрасположенность обосновывает вклад генетических факторов в формирование нарушений обмена мочевой кислоты, особенно очевидный при моногенных заболеваниях, например синдроме Леша–Нихана и др., при которых наблюдают врожденную недостаточность ферментов, участвующих в катаболизме мочевой кислоты.

На уровне общей популяции значительная частота уратного дисметаболизма может быть объяснена распространенностью

носительства рецессивных форм гена, кодирующего уриказу. Наследственная предрасположенность к нарушениям обмена мочевой кислоты реализуется при действии факторов внешней среды, предрасполагающих к избыточному образованию и/или снижению экскреции мочевой кислоты:

- злоупотребление алкоголем (наиболее опасны пиво и красное вино);
- пища, содержащая пуриновые основания (мясо, лососина, бобовые, томаты);
- прием НПВП и ненаркотических анальгетиков;
- прием тиазидных и петлевых диуретиков;
- факторы, способствующие дегидратации;
- анаэробные физические нагрузки;
- голодание с резким снижением массы тела;
- субклиническая хроническая интоксикация малыми дозами свинца.

Патогенез

Избыточное образование уратов, сопровождаемое повышением экскреции их с мочой, кислая реакция мочи способствуют кристаллизации уратов в просвете канальцев. В качестве провоцирующих факторов обычно выступают алкогольный эксцесс, особенно в сочетании с дегидратацией. Массивная уратная обструкция определяет быстрое ухудшение функции почек с олиго- или анурией. Моча приобретает характерный бурый цвет; также наблюдают трудно купируемый подъем АД и снижение СКФ. При сохранении уратной обструкции нарастают дистрофические изменения эпителия канальцев, а почечная недостаточность становится необратимой. Кислая реакция мочи также способствует формированию уратного нефролитиаза.

Диагностика

Анамнез

Для распознавания уратной нефропатии, особенно хронического уратного ТИН, требуется тщательное изучение анамнеза с целью выявления:

- особенностей образа жизни (снижение двигательной активности, особые пищевые предпочтения, злоупотребление алкоголем);
- эпизодов олигурии или анурии, отхождения бурой мочи;
- наблюдавшихся ранее атак подагрического артрита;
- дебюта АГ в молодом возрасте.

Физикальное обследование

При осмотре у пациентов с длительно существующей суставной подагрой, особенно часто рецидивирующей, можно обна-

ружить деформацию суставов, характерные тофусы. Возможно развитие любого варианта уратной нефропатии и без признаков подагры.

При антропометрии обнаруживают увеличение индекса массы тела (более 25 кг/м²), но особенно часто — увеличение окружности талии, указывающее на абдоминальное ожирение.

Лабораторные исследования

Изменения периферической крови отмечаются только в период острого приступа суставной подагры и обнаруживают увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз. Анемия может быть одним из проявлений ХПН.

Биохимическое исследование крови демонстрирует стойкую гиперурикемию. Нормальная концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не исключает возможности уратного поражения почек, которое развивается уже на этапе гиперурикозурии, в связи с чем количественная оценка экскреции уратов с мочой обязательна.

В общем анализе мочи — преходящая эритроцитурия, следовая протеинурия, кристаллы и соли мочевой кислоты.

Снижение относительной плотности мочи подтверждают результатами пробы Зимницкого.

Инструментальные исследования

При УЗИ почек обнаруживают уменьшение толщины паренхимы, камни, признаки ГНФ. С целью определения тактики ведения уратного нефролитиаза целесообразно проведение КТ почек.

Автоматическое суточное мониторирование АД позволяет выявить прогностически неблагоприятные варианты его суточного ритма, отличающиеся недостаточным снижением АД (тип non-dipper) или дальнейшим повышением его ночью (тип night-peaker).

При ЭхоКГ обнаруживают признаки поражения сердца, прежде всего ГЛЖ.

Дифференциальная диагностика

Уратную нефропатию дифференцируют от анальгетической нефропатии, гипертонического поражения почек, атеросклеротического стеноза почечных артерий.

Лечение

Цели лечения

Основная цель лечения уратной нефропатии заключается в стабилизации концентрационной и фильтрационной функции

почек, достигаемой прежде всего за счет нормализации параметров, характеризующих обмен мочевой кислоты (урикемия, урикозурия).

Немедикаментозное лечение

Принципиальное значение в лечении всех форм уратной нефропатии имеет коррекция образа жизни: низкопуриновая диета, дозированные аэробные физические нагрузки.

Обязательно поддержание адекватного питьевого режима: прием не менее 1,5–2,0 л жидкости в сутки — предпочтительны щелочные минеральные воды.

Медикаментозное лечение

Единственный доступный в настоящее время препарат, показанный подавляющему большинству больных уратной нефропатией с целью коррекции урикемии, — ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол.

Ориентировочные показания к назначению аллопуринола:

- урикемия более 9 мг/дл;
- урикозурия более 1000 мг/сут;
- любое органное проявление нарушений обмена мочевой кислоты (суставная подагра, уратная нефропатия).

Начало применения аллопуринола с больших (>100 мг/сут) доз может осложниться острым подагрическим артритом. Подбор дозы и режима приема аллопуринола осуществляют исходя из исходной величины СКФ (табл. 15-2); необходим мониторинг показателей креатининемии, калиемии. Аллопуринол может вступать в нежелательные взаимодействия с петлевыми диуретиками и некоторыми цитостатическими агентами.

Таблица 15-2. Схема подбора дозы аллопуринола исходя из величины скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Доза аллопуринола
>100	300 мг/сутки и выше (при необходимости)
80–100	250 мг/сут
60–80	200 мг/сут
40–60	150 мг/сут
20–40	100 мг/сут
10–20	100 мг 1 раз в 2 сут
<10	100 мг 1 раз в 3 сут

Правила антигипертензивной терапии при уратной нефропатии могут быть сформулированы следующим образом:

- приоритет комбинации двух и более классов антигипертензивных препаратов в начале лечения;
- предпочтение — иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II, некоторые представители последних обладают урикозурическим действием (лозартан) и благоприятно влияют на другие обменные параметры (ирбесартан): необходим мониторинг величин креатининемии, калиемии;
- в качестве препаратов второго ряда следует применять длительно действующие дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, а также кардиоселективные β-адреноблокаторы;
- назначения тиазидных диуретиков, особенно в режиме монотерапии, следует избегать.

Артериальную гипертензию при уратной нефропатии относят к категории высокого или очень высокого риска. В связи с этим при наличии гипертриглицеридемии показан микронизированный фенофибрат (липантил 200 М*), при снижении ЛПВП и/или увеличении сывороточного уровня ЛПНП, общего холестерина — статины, возможно в комбинации с эзетимибом.

Антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) назначают по общепринятым показаниям.

Следует стремиться к нормализации массы тела, в том числе и с помощью соответствующих лекарственных препаратов (орлистат, сибутрамин).

Целесообразна компенсация нарушений углеводного обмена. Некоторые препараты, применяемые при инсулинорезистентности, в частности сенситизатор к инсулину росиглитазон, косвенно уменьшают урикемию.

Хирургическое лечение

При острой мочекислой нефропатии может быть неотложным ГД. При необратимом ухудшении функции почек начинают ЗПТ, которую при уратной нефропатии проводят по общим правилам.

Показания к консультации других специалистов

Больные уратной нефропатией должны быть проконсультированы кардиологом, эндокринологом, диетологом. Тактику ведения уратного нефролитиаза следует обсудить с урологом.

Дальнейшее ведение

Больных уратной нефропатией следует максимально полно информировать о природе заболевания, разъяснять необходимость изменения образа жизни.

Необходим контроль урикемии, урикозурии, креатининемии, величины СКФ (не реже 1 раза в 3–6 мес). Больных уратной нефропатией с сохранной функцией почек следует госпитализировать не менее 1 раза в 12 мес, при ХПН частота госпитализаций может быть увеличена.

Информация для пациентов

Выявленные нарушения обмена мочевой кислоты касательно прогноза опасны в связи с риском поражения почек с последующей почечной недостаточностью. Уратное поражение почек может не сопровождаться ухудшением самочувствия, вплоть до выраженной почечной недостаточности.

Необходимо регулярно посещать врача, сдавать биохимический анализ крови и мочи, обучиться самоконтролю АД. Важное значение для предупреждения прогрессирования уратного поражения почек имеют соблюдение подобранной низкопуриновой диеты, отказ от любых алкогольных напитков. Желательно постепенное снижение массы тела (при этом голод категорически противопоказан).

Следует употреблять не менее 1,5–2,0 л жидкости в сутки (компот из сухофруктов, вишни, брусничный морс, щелочные минеральные воды).

Посещение сауны, бани, обильное потоотделение усугубляют нарушения обмена мочевой кислоты и, следовательно, ухудшают деятельность почек. Прогулки и плавание в бассейне, напротив, желательны.

Необходимо избегать самостоятельного приема любых лекарственных препаратов. За исключением некоторых специальных ситуаций, противопоказаны мочегонные препараты.

Прогноз

Необратимое ухудшение функции почек при уратной нефропатии, как правило, развивается сравнительно медленно, хотя почечная недостаточность, возникшая при острой мочекислой блокаде, может быть необратимой. У подавляющего большинства больных уратной нефропатией прогноз определяют сердечно-сосудистые осложнения.

15.3. Тубулоинтерстициальный нефрит

В.В. Фомин, С.О.Андросова, Т.Н. Краснова

Синонимы

Отдельные варианты хронического ТИН обозначают с учетом этиологического фактора, при этом возможно употребление термина «нефропатия», например: анальгетическая нефропатия, НПВП-ассоциированная нефропатия, нефропатия, индуцированная китайскими травами.

Определение

Тубулоинтерстициальный нефрит – воспалительное поражение структур почечного тубулоинтерстиция, всегда клинически характеризующееся нарушением концентрационной и нередко фильтрационной функции почек. Изменения почечных клубочков возможны, но всегда носят вторичный характер.

Код по МКБ-10

- N11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Эпидемиология

Распространенность ТИН не установлена. Описана эпидемиология отдельных вариантов этого заболевания.

- Саркоидный гранулематозный ТИН обнаруживают на аутопсии у 20% больных саркоидозом; в небольших по объему сериях биопсий почки, выполненных у пациентов, страдавших саркоидозом, частота вовлечения структур почечного тубулоинтерстиция достигала 35–50%.
- Анальгетическая нефропатия составляет не менее 3,3% в структуре причин терминальной почечной недостаточности.
- Симптомы ТИН наблюдают у 23% больных, постоянно принимающих препараты аминосалициловой кислоты.
- Частота проявлений ТИН при синдроме Сьегрена достигает 25%.

В Российской Федерации ТИН страдают 1,7% пациентов, у которых ежегодно возникает необходимость в проведении программного ГД. Соответственно у больных с вновь возникшей терминальной почечной недостаточностью в возрастной группе 18–44 года частота ТИН составляет 1,4%, в возрасте 45–64 года – 2,1%, 65 лет и старше – 2,4%.

ТИН встречают преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста. В отношении анальгетической нефропатии, ТИН с увеитом (ТИН-синдрома) установлено четкое преобладание женщин.

Профилактика

Способы первичной профилактики большинства вариантов ТИН не разработаны. Предупреждение лекарственного ТИН возможно при своевременном выявлении неконтролируемого приема лекарственных препаратов (антибактериальные, ненаркотические анальгетики, НПВП), средств традиционной медицины, например китайских травяных сборов, включающих растения рода *Aristolohia*, применяемых для лечения ожирения. Основной способ профилактики уратного ТИН – немедикаментозная (низкопуриновая диета, отказ от алкоголя) и медикаментозная (аллопуринол) коррекция нарушений обмена мочевой кислоты (гиперурикемии).

Классификация

Следует по возможности всегда использовать этиологическую классификацию ТИН (см. «Этиология»).

Этиология

Причины ТИН приведены в табл. 15-3.

Таблица 15-3. Причины тубулоинтерстициального нефрита

Причины	Варианты
Лекарства	НПВП. Химиотерапевтические агенты (препараты платины, арабинопиранозилметил нитрозомочевина). Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус). Антибиотики. Препараты аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин). Препараты лития. Средства традиционной медицины (китайские травы)
Факторы окружающей среды	Свинец. Кадмий. Ионизирующее излучение
Метаболические нарушения	Гиперурикемия. Эмболия внутрипочечных артерий кристаллами холестерина
Системные заболевания	Саркоидоз. Синдром Сьегрена. СКВ. HBV- и HCV-инфекция
Инфекции и инвазии	Бактериальные. Вирусные. Паразитарные

Окончание табл. 15-3

Причины	Варианты
Опухоли/заболевания системы крови	Серповидно-клеточная анемия. Множественная миелома. Болезнь легких цепей. Лимфопролиферативные заболевания
Наследственные	Наследственный интерстициальный нефрит с кардиомегалией
Причина не установлена	ТИН с увеитом. Балканская нефропатия

Патогенез

Уязвимость структур почечного тубулоинтерстиция возникает прежде всего из-за сравнительно скудного кровоснабжения этой зоны почечной ткани, обусловливающего высокий риск ишемизации с последующим прогрессированием процессов фиброза. Недостаточность одной из основных локально-почечных вазодилататорных систем — почечных простагландинов, связанная с угнетением их синтеза, представляет собой один из ключевых механизмов почечного поражения под действием ненаркотических анальгетиков и НПВП. В формировании анальгетической и НПВП-ассоциированной нефропатии большое значение имеют суммарная доза принятого препарата и длительность злоупотребления, иногда превышающая 20–30 лет.

При радиационном поражении почек ионизирующее излучение поражает в первую очередь эндотелиальные клетки почечных клубочков. Гибель эндотелиоцитов в сочетании с внутрикапиллярным тромбозом приводит к выраженной ишемии структур почечного тубулоинтерстиция, сопровождаемой их атрофией.

Другим механизмом, определяющим вовлечение почечного тубулоинтерстиция, считают способность эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев к активной секреции многих веществ, в том числе потенциально нефротоксичных, но не фильтруемых в почечных клубочках, что позволяет им оставаться на ранних стадиях сравнительно интактными.

Мочевая кислота и ее соли, реабсорбируемые в дистальном канальце, способны непосредственно модулировать тубулоинтерстициальный фиброгенез.

Содержащаяся в растениях рода *Aristolohia*, входящих в состав травяных сборов, используемых для лечения ожирения, аристолохиевая кислота непосредственно индуцирует фибротическую трансформацию почечного тубулоинтерсти-

ция, а также метаплазию эпителия нижних мочевых путей, предрасполагая к развитию карцином.

Вовлечение почечного тубулоинтерстиция при саркоидозе происходит с формированием типичных саркоидных гранулем, иногда в очень большом количестве.

Клиническая картина

Клинические признаки ТИН малоспецифичны и в большей степени отражают основное заболевание, при котором сформировалось поражение тубулоинтерстициального поражения почек. Возможны как олиго-, так и полиурия.

Диагностика

Анамнез

При изучении анамнеза обнаруживают многие этиологические факторы ТИН.

- Прием лекарств (ненаркотические анальгетики и НПВП), антибактериальные препараты, цитостатики и иммунодепрессанты, средства традиционной медицины (китайские травы); детальное уточнение лекарственного анамнеза необходимо у всех пациентов с предполагаемым ТИН.
- Факторы внешней среды — контакт со свинцом, кадмием, ионизирующим излучением (в том числе лучевая терапия злокачественных опухолей).
- Наличие заболеваний, при которых может возникнуть ТИН (саркоидоз, синдром Сьегрена, СКВ, миело- и лимфопролиферативные заболевания).
- Обменные нарушения (клинические признаки суставной подагры, эпизоды появления бурой мочи).

Цель изучения наследственного анамнеза — выявление случаев ТИН у родственников, хотя в отношении большинства форм этой ХБП наследственная предрасположенность и семейная ассоциированность не доказаны.

Жалобы, характерные для ТИН:

- увеличение количества отделяемой мочи (полиурия);
- снижение диуреза (олигурия);
- преобладание ночного диуреза над дневным (никтурия) — особенно характерно для уже сформированной почечной недостаточности с гиперкреатининемией;
- жажда;
- повышение АД.

Физикальное обследование

Характерных признаков ТИН, выявляемых при физикальном обследовании, не описано.

Сочетание ТИН с увеитом, обозначаемое как ТИНУ-синдром, всегда характеризуется поражением глаз, как правило двусторонним; односторонний или перемежающийся увеит описаны, но встречаются крайне редко. Типичные боли в глазах, ощущение песка в глазах, возможно снижение остроты зрения.

У больных ТИН в рамках синдрома Сьегрена при пальпации области слюнных желез часто обнаруживают их увеличение, уплотнение, болезненность.

Характерных клинических проявлений саркоидоза (например, узловатой эритемы), ассоциированных с большей частотой поражения почечного тубулоинтерстиция, не описано. Известно, что при остром варианте саркоидоза (вариант Лефгрена) ТИН не развивается.

Лабораторные исследования

Обследование пациентов с предполагаемым ТИН включает следующие лабораторные исследования.

- **Общий анализ крови:** выявляют анемию, присущую сформированному стойкому ухудшению функции почек, но иногда обнаруживаемую и при временном характере его (ТИНУ-синдром); ТИН лекарственной этиологии может быть свойственна эозинофилия.
- **Общий анализ мочи:** снижение относительной плотности мочи, щелочная реакция, возможны эритроцитурия, стерильная (без бактериурии) лейкоцитурия, протеинурия, не достигающая 3 г/сут или отсутствующая вообще.
- **Биохимический анализ крови:** регистрируют гиперкреатининемию, чаще умеренную (до 3 мг/дл), при быстропрогрессирующем поражении почечного тубулоинтерстиция — тенденцию к гиперкалиемии, гиперурикемию (при уратном ТИН).
- **Проба Зимницкого:** обнаруживают снижение относительной плотности мочи, преобладание ночного диуреза над ночным (это исследование необходимо выполнять всем пациентам, у которых подозревают поражение почечного тубулоинтерстиция).

Инструментальные исследования

УЗИ почек обнаруживает их отечность, увеличение (в острую фазу), уменьшение в размерах, неровность контуров, кисты, кальцинаты (характерные для хронических тубулоинтерстициальных нефропатий).

КТ почек не считают обязательной, но КТ превосходит УЗИ в достоверности выявления и описания особенностей изменений почек — точнее описывает толщину коркового слоя, характери-

зует форму и размер кист, кальцинатов. Желательно проводить при обследовании пациентов с предполагаемой анальгетической нефропатией.

Биопсию почек при ТИН, особенно при его относительно доброкачественном течении или когда его причина установлена, как правило, не проводят. Ориентировочными показаниями к биопсии почки следует считать:

- необходимость исключения ХБП, протекающей с преимущественным вовлечением почечного клубочка (ХГН, амилоидоза), при появлении признаков на нее указывающих («большая» протеинурия, макрогематурия);
- быстропрогрессирующее ухудшение функции почек;
- установленную этиологию ТИН.

Лечение

Цели лечения

Основная цель лечения ТИН состоит в уменьшении выраженности нарушений концентрационной и фильтрационной функции почек или их полное устранение (последнее возможно только при выявлении и устранении этиологического фактора), в предупреждении или, по крайней мере, стабилизации почечной недостаточности.

Показания к госпитализации

Все больные с впервые выявленными признаками ТИН подлежат госпитализации в специализированный нефрологический стационар, желательно располагающий возможностями для проведения ГД, в том числе острого.

Специальными показаниями к госпитализации пациентов, страдающих ТИН, следует считать:

- быстропрогрессирующее ухудшение функции почек;
- неконтролируемую АГ;
- появление признаков другого хронического заболевания почек (например, протеинурии >3 г/сут), формирование нефротического и остронефритического синдрома.

Немедикаментозное лечение

Всем больным ТИН следует рекомендовать бессолевую диету и обильное питье.

Медикаментозное лечение

Способов лечения ТИН, эффективность которых была бы доказана в контролируемых исследованиях, не разработано.

В тех случаях, когда этиология ТИН установлена, устранение причины имеет решающее значение и нередко приводит к полному регрессу поражения почек.

При ТИНУ-синдроме, саркоидном ТИН назначают глюкокортикоиды (40–60 мг/сут). Основное показание к их назначению – нарастающая гиперкреатининемия.

При саркоидном ТИН накапливается опыт применения инфликсимаба.

Применение пентоксифиллина при хроническом ТИН результатами контролируемых исследований необоснованно.

Всем больным, страдающим ТИН с АГ, показана антигипертензивная терапия.

Больных ТИН следует предостерегать от самостоятельного приема лекарств.

Дальнейшее ведение

Всем больным, перенесшим ТИН, следует выполнять биохимический анализ крови и общий анализ мочи не менее 1 раза в полгода.

Ведение больных с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной ТИН, осуществляют по общим правилам в центрах, где проводят ЗПТ.

Прогноз

Темп необратимого ухудшения функции почек при большинстве вариантов ТИН значительно медленнее, чем при других хронических прогрессирующих нефропатиях. Терминальная почечная недостаточность развивается спустя десятилетия от начала заболевания, у многих пациентов не возникает вообще. Устранение установленного этиологического фактора может приводить к полному исчезновению признаков ТИН.

Нефропатия, индуцированная аристолохиевой кислотой, может прогрессировать вплоть до терминальной почечной недостаточности, и после отмены китайских травяных сборов. Кроме того, у этих пациентов значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдают злокачественные опухоли мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

Глава 16

Преэклампсия

Н.Л. Козловская, Н.Б. Гордовская

Определение

Преэклампсия (нефропатия беременных, протеинурическая гипертензия) — патология второй половины беременности, характеризующаяся артериальной гипертензией, протеинурией (нередко в сочетании с отеками), которая может обладать прогрессирующим течением с развитием критических состояний у матери и плода (эклампсия, HELLP-синдром, ДВС, ОПН, задержка внутриутробного развития и гибель плода).

Коды по МКБ-10

- O14. Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией.
  - ◇ O14.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести.
  - ◇ O14.1. Тяжелая преэклампсия.
  - ◇ O14.9. Преэклампсия (нефропатия) неуточненная.

Эпидемиология

Преэклампсия — форма артериальной гипертензии беременных. Распространенность преэклампсии (нефропатии беременных) составляет 5–8%, эклампсии — 0,1–1,0%. Около 10% всех случаев нефропатии беременных составляет ранняя преэклампсия, возникающая до 34-й недели беременности. Ранняя преэклампсия по своим клиническим проявлениям классифицируется как тяжелая. Наиболее часто преэклампсия поражает первобеременных. Факторами риска преэклампсии являются



шие до беременности артериальная гипертензия, почек, сахарный диабет, ожирение, тромбофи-ческие формы, АФС), многоплодная беременность, я в семейном анамнезе и преэклампсия во время щих беременностей, возраст матери старше 35 лет.

Профилактика

Вопрос профилактики преэклампсии до настоящего времени окончательно не решен. Женщинам, имеющим факторы риска нефропатии беременных, с учетом патогенетического значения эндотелиально-тромбоцитарных нарушений рекомендуется назначать малые дозы ацетилсалициловой кислоты (75–150 мг/сут). Однако в крупных плацебоконтролируемых исследованиях, охватывающих беременных высокого риска, эффективность этого лекарственного средства не была доказана. Исключение составили женщины с АФС, назначение которым ацетилсалициловой кислоты предотвращало раннее развитие нефропатии беременных. У пациенток с АФС снижению риска развития преэклампсии способствует также применение антикоагулянтных лекарственных средств (гепарина натрия или низкомолекулярных гепаринов). Назначение кальция в качестве пищевой добавки снижает риск преэклампсии у женщин с низким уровнем кальция.

Скрининг

Поскольку преэклампсия — ургентная и практически непредсказуемая акушерская ситуация, скрининг с целью ее ранней диагностики проводят всем без исключения беременным. Выявленные факторы риска преэклампсии должны быть учтены уже при первом обращении пациентки к акушеру-гинекологу. В качестве традиционных методов скрининга используют регулярное измерение АД и определение белка в моче. Женщинам с факторами риска преэклампсии начиная со II триместра беременности следует определять сывороточные биомаркёры — плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимую fms-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1). Значительное повышение уровня sFlt-1 на 5–8-й неделе опережает появление клинических проявлений преэклампсии. Максимальные значения sFlt-1 зарегистрированы у пациенток с ранней и тяжелой преэклампсией. Уровни PlGF в крови и моче у женщин, у которых впоследствие разовьется преэклампсия, значительно ниже, чем у здоровых беременных, начиная с I триместра.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ (1996) преэклампсию рассматривают как одну из четырех форм артериальной гипертензии беременных:

- преэклампсия (эклампсия);
- хроническая артериальная гипертензия;
- хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией (эклампсией);
- гестационная артериальная гипертензия.

Преэклампсия (протеинурическая гипертензия, нефропатия беременнных) — специфический синдром, развивающийся после 20-й недели беременности и характеризующийся артериальной гипертензией и протеинурией, превышающей 0,3 г/сут. Отеки не рассматривают как диагностический признак преэклампсии из-за их неспецифичности.

Эклампсия — поражение ЦНС, развивающееся в результате прогрессирования преэклампсии.

Хроническая артериальная гипертензия — существовавшая до беременности (гипертоническая болезнь, вторичная артериальная гипертензия, в том числе и обусловленная заболеваниями почек). Ее диагностируют на основании:

- регистрации АД, равного или превышавшего 140/90 мм рт. ст., не менее 2 раз до наступления беременности;
- регистрации повышенного АД в первой половине беременности;
- сохранения повышенного АД на протяжении 12 нед и более после родов в случае, если оно впервые было зарегистрировано во второй половине беременности.

Хроническая гипертензия осложняет 3–5% беременностей. Ее наличие вдвое увеличивает риск развития преэклампсии. Однако в случае регулярного контроля АД в период гестации прогноз беременности практически не отличается от такового у здоровых женщин.

Гестационная артериальная гипертензия — изолированное (без протеинурии) неосложненное повышение АД, впервые обнаруженное во второй половине беременности. Для уточнения диагноза женщин с гестационной артериальной гипертензией следует наблюдать не менее 12 нед после родов. Диагноз может быть сформулирован следующим образом:

- транзиторная артериальная гипертензия (при нормализации АД);
- хроническая артериальная гипертензия (при сохраняющемся повышении АД).

Гестационная артериальная гипертензия осложняет 6–7% беременностей. Риск присоединения преэклампсии при этой форме гипертензии составляет в среднем 15–26% в зависимости от срока беременности. Развитие гестационной гипертензии после 36-й недели способствует снижению риска развития преэклампсии до 10%.

Патогенез

Этиология преэклампсии до настоящего времени неясна, тогда как ее патофизиологические механизмы достаточно хорошо изучены. Преэклампсию (ПЭ) рассматривают как систем-

ную патологию беременности, в патогенезе которой центральную роль играют генерализованные повреждение и дисфункция сосудистого эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является результатом патологии плаценты. В основе развития ПЭ на первом этапе лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что приводит к неполноценной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента начинает продуцировать антиангиогенные факторы — растворимый рецептор к васкулоэндотелиальному фактору роста (VEGF), идентифицированный как sFlt-1, и растворимый эндоглин (sEng). Дисбаланс между ними и ангиогенными факторами — VEGF и PlGF, обеспечивающими нормальное развитие и функцию плаценты, является ключевым звеном патогенеза преэклампсии. Избыток sFlt-1 приводит к блокаде VEGF в кровотоке матери и, как следствие, возникновению системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ. В почках дефицит VEGF вызывает развитие гломерулярного эндотелиоза — характерного для преэклампсии изменения клубочков, который рассматривают как специфический вариант ТМА, характеризующийся отеком эндотелиальных клеток с утратой ими фенестр, окклюзией просвета капилляров, редкостью гломерулярного тромбоза. С локальным почечным дефицитом VEGF связаны снижение СКФ и протеинурия. Развитие артериальной гипертензии обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления, вазоконстрикцией, задержкой натрия и воды.

Клиническая картина

Преэклампсия осложняет вторую половину беременности. В большинстве случаев она возникает после 34-й недели гестации. Раннее развитие (до 34 нед) и тяжелое течение нефропатии беременных характерны для пациенток с АФС. В ряде случаев нефропатия может развиваться в родах или раннем послеродовом периоде. Преэклампсии свойственно прогрессирующее течение, выраженное в неуклонном нарастании протеинурии и артериальной гипертензии, а также в возникновении новых клинических признаков, в результате чего возможно развитие таких критических состояний, как эклампсия, ДВС крови, печеночная или почечная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, гибель плода. Время от манифестации первых клинических признаков нефропатии до развития этих состояний составляет от 2 дней до 3 нед (в среднем не более 12 дней). Длительность докритической стадии нефропатии беременных — в среднем 4–5 нед. Возможно фульминантное тече-

ние преэклампсии, при котором время от возникновения первых симптомов до смерти пациентки составляет всего несколько часов.

Постепенно нарастающая артериальная гипертензия, протеинурия и отеки — основные клинические признаки преэклампсии (особенно у первобеременных).

Критерием артериальной гипертензии у беременных служит повторное повышение АД до 140/90 мм рт.ст. и более. Стойкое повышение диастолического АД до 90 мм рт.ст. и более, отмеченное после 20-й недели беременности, имеет неблагоприятное прогностическое значение, выражающееся повышением риска перинатальной смерти. Диастолическое АД, равное или превышающее 110 мм рт.ст., считают признаком тяжелой преэклампсии. Возможно прогрессирующее или кризовое течение артериальной гипертензии, для которой характерно ночное повышение АД. При показателях АД, превышающих 180/110 мм рт.ст., вероятно развитие гипертонической энцефалопатии, геморрагического инсульта, острой левожелудочковой недостаточности, отслойки сетчатки.

Протеинурия, превышающая 0,3 г/сут, — важный признак преэклампсии, выраженность которого коррелирует с тяжестью болезни. Темп ее нарастания крайне высок: иногда от момента обнаружения белка в моче до развития массивной протеинурии (5–10 или даже 15–30 г/л) проходит всего несколько часов. При существовании протеинурии, превышающей 3 г/сут, в течение 1 нед и более возможно развитие нефротического синдрома, показатель которого у беременных — концентрация альбумина крови менее 25 г/л. Изменения мочевого осадка при преэклампсии отсутствуют. Как правило, протеинурия сочетается с тяжелой артериальной гипертензией. Однако в ряде случаев возможно развитие преэклампсии при незначительном повышении АД.

Отеки отмечают в большинстве случаев преэклампсии, но в настоящее время они исключены из диагностических критериев этой патологии как неспецифический симптом. Тем не менее локализация отеков на лице или руках, внезапная или быстрая прибавка массы тела вследствие задержки жидкости характерны для женщин с развивающейся преэклампсией. В редких случаях даже при тяжелом течении преэклампсии (эклампсии) отеки могут отсутствовать.

Гиперурикемия (более 5,5 мг/дл) — важный признак преэклампсии, предшествующий развитию протеинурии. Причиной гиперурикемии является повышенная канальцевая реабсорбция уратов. Величина ее коррелирует с выраженностью протеинурии, гистологических изменений в почках и ассоциирована

с неблагоприятным исходом беременности для матери и плода. Полагают, что гиперурикемию можно рассматривать как дополнительный механизм развития преэклампсии, поскольку она может индуцировать эндотелиальную дисфункцию.

У беременных с преэклампсией СКФ ниже на 30–40%, чем у беременных, имеющих нормальное АД. Почечный плазмоток также снижен, но в меньшей степени, чем СКФ. Несмотря на снижение клиренса креатинина, уровень его в сыворотке, как правило, остается нормальным.

В редких случаях преэклампсию может осложнять ОКН с клинической картиной ОПН. Развитие ее еще более усугубляет течение тяжелой преэклампсии, особенно при сочетании последней с HELLP-синдромом.

Около 10% всех случаев преэклампсии составляет тяжелая преэклампсия, для которой характерно развитие до 34 нед гестации. Она характеризуется АД 60/110 мм рт.ст. и более, протеинурией более 5 г/сут, олигурией (диурез менее 500 мл/сут), а также многочисленными клиническими признаками, обусловленными генерализованным спазмом сосудов, активацией свертывающей системы крови и нарушением процессов ауторегуляции, связанных с контролем ОЦК и АД. ТМА, возникающая при этой патологии, может приводить к формированию полиорганной недостаточности, нередко угрожающей жизни женщины. Поскольку перфузионные нарушения — основное звено в развитии преэклампсии, попытка снизить АД может усугубить органную дисфункцию, даже несмотря на достижение нормотензии.

Поражение центральной нервной системы (эклампсия)

Поражение ЦНС при преэклампсии выражается головными болями, нарушением зрения, судорожным синдромом. Судороги, напоминающие эпилептический припадок, дают основания диагностировать эклампсию. Последняя чаще развивается в результате прогрессирования преэклампсии, перед родами или в течение недели после них (иногда непосредственно в родах). У 15–20% пациенток возможно ее развитие без предшествующей преэклампсии. Судорогам могут предшествовать головные боли, нарушения зрения, боли в эпигастральной области, тошнота или рвота. Учитывая возможность развития эклампсии при отсутствии протеинурии и артериальной гипертензии, во второй половине беременности рекомендуют рассматривать описанные продромальные симптомы как ранние признаки преэклампсии (пока не установлена другая причина). Эклампсию считают признаком ишемического поражения головного мозга, по-видимому, обусловленного спазмом церебральных сосудов и ТМА вследствие эндотелиальной дисфункции. Тяжелым осложнением преэклам-

сии (эклампсии), которое может привести к смерти женщины, является нарушение мозгового кровообращения ишемического или геморрагического характера. Слепота, связанная с поражением коры головного мозга, при преэклампсии, как правило, преходяща в отличие от носящей постоянный характер слепоты, обусловленной поражением сетчатки.

Поражение печени

Поражение печени возникает при наиболее тяжелом прогрессирующем течении преэклампсии и обусловлено ТМА внутрипеченочных сосудов, ведущей к ишемическому повреждению органа. Морфологически при этом отмечают внутрипеченочные геморрагии, перипортальное отложение фибрина, очаги некрозов и инфаркты. Сочетание поражения печени с микроангиопатическим гемолизом у пациенток с преэклампсией (эклампсией) носит название HELLP-синдрома (Hemolysis, [redacted] ymes, Low Platelet — гемолиз, повышение их ферментов, тромбоцитопения). HELLP-т у 0,2–0,9% беременных, в 2 раза чаще ременностях, особенно при неблагоприят-й, сопровождается высокой перинатальной (30–60%) и материнской (24–30%) смертностью. Почти у 50% новорожденных отмечают признаки задержки внутриутробного развития. В 70% случаев HELLP-синдром развивается непосредственно перед родами, хотя возможно его возникновение и через 24–48 ч после них. Клиническая картина HELLP-синдрома включает признаки поражения печени (повышение активности трансаминаз и γ-глутамилтрансферазы в крови), гемолитическую анемию (о наличии гемолиза судят по увеличению шизоцитов в мазке периферической крови и уровню ЛДГ более 600 МЕ/л), тромбоцитопению (менее 100×10^9/л) с возможным присоединением ОПН или, реже, полиорганной недостаточности. У 25% пациенток развивается ДВС-синдром. В редких случаях при HELLP-синдроме возникают осложнения, угрожающие жизни женщины: субкапсулярные гематомы, кровоизлияния в паренхиму и разрывы печени. Единственное условие эффективного лечения HELLP-синдрома — срочное родоразрешение.

Патология свертывающей системы крови

У пациенток с преэклампсией отмечают активацию внутрисосудистого свертывания крови, обусловленную поражением эндотелия сосудов. В результате возникает активация тромбоцитов с развитием тромбоцитопении потребления. Кроме того, происходит активация плазменного звена свертывания и фибринолиза,

лабораторными маркерами которых считают повышенные концентрации продуктов деградации фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономеров. В наиболее тяжелых случаях прогрессирование преэклампсии осложняет развитие острого ДВС-синдрома с появлением генерализованной кровоточивости и симптомов полиорганной недостаточности.

Диагностика

Диагноз преэклампсии устанавливают на основании характерных клинических симптомов (протеинурия, артериальная гипертензия), развивающихся после 20-й недели беременности у женщин, ранее имевших нормальное АД. Повышенное АД (≥140/90 мм рт.ст.) необходимо регистрировать, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 6 ч и не более 7 дней между измерениями. Вероятность диагноза преэклампсии возрастает у первородящих, а также при наличии жалоб на головную боль и/или нарушение зрения, боли в правом подреберье и/или в эпигастральной области.

Анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие соматической патологии (заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и др.), течение и исходы предыдущих беременностей. Необходимо уточнить особенности семейного акушерского анамнеза (в первую очередь течение беременностей у матери), наследственного анамнеза. Отягощенный акушерский анамнез у близких родственниц, указания на острые сердечно-сосудистые катастрофы, тромботические осложнения у членов семьи могут свидетельствовать о наличии генетических форм тромбофилии, осложнившейся развитием у пациентки ранней и тяжелой преэклампсии.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании у большинства беременных с преэклампсией обнаруживают отеки разной степени выраженности и артериальную гипертензию (в ряде случаев АД ≥180/110 мм рт.ст.). Развитие HELLP-синдрома может сопровождаться возникновением геморрагических высыпаний на коже. При пальпации живота обнаруживают увеличенную болезненную печень. Судорожный синдром свидетельствует о развитии эклампсии.

Лабораторные исследования

Поскольку диагноз нефропатии беременных основан в первую очередь на определенных клинических симптомах, в тече-

ние беременности всем женщинам следует регулярно выполнять анализ мочи для своевременного обнаружения протеинурии (в первой половине беременности — ежемесячно, начиная с середины II триместра — 1 раз в 2 нед). Лабораторное исследование направлено на раннее обнаружение изменений у пациенток с небольшой протеинурией и/или нормальным либо умеренно повышенным АД, а при уже развившейся патологии — на уточнение ее выраженности. К обязательным исследованиям относят следующие.

- **Общий анализ крови:** у беременных с тяжелой преэклампсией обнаруживают тромбоцитопению, высокий уровень гематокрита, свидетельствующий о сгущении крови, в некоторых случаях — микроангиопатическую гемолитическую анемию (увеличение активности ЛДГ, отрицательная проба Кумбса, шизоциты в мазке).
- **Биохимический анализ крови:** обязательно определение содержания мочевой кислоты, мочевины и креатинина. Гиперурикемия — ранний лабораторный признак преэклампсии, предшествующий клиническим симптомам. Поскольку при физиологической беременности концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови снижена, нормальные их значения могут указывать на поражение почек с начальными признаками нарушения функции.
- **Проба Реберга:** снижение СКФ, иногда на 30–40%, по сравнению с гестационной нормой. Расчет СКФ по формулам Кокрофта–Голта и MDRD при беременности запрещен.
- **Определение активности печеночных ферментов:** повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) — лабораторный маркёр HELLP-синдрома. Выраженность трансаминаземии отражает тяжесть поражения печени.
- **Коагулограмма:** признаки ДВС-синдрома в виде удлинения активированного частичного тромбопластинового времени, снижения концентрации фибриногена и антитромбина III, нарастания содержания растворимых комплексов фибрин-мономеров и продуктов деградации фибрина.
- **Исследование мочи:** пациенткам с развившейся преэклампсией показано ежедневное, а в тяжелых случаях — почасовое определение белка в моче. Темп нарастания протеинурии определяет показания к досрочному родоразрешению.

Инструментальные исследования

Беременным с факторами риска преэклампсии между 20-й и 24-й неделей гестации необходимо выполнить ультразвуковое

допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока. При определении индекса резистентности обнаруживают высокое сосудистое сопротивление артерий плаценты. Низкие скоростные показатели плацентарного кровотока указывают на нарушение перфузии плаценты с развитием ее ишемии. Данные ультразвукового допплеровского исследования маточных сосудов в сроки 20–24 нед имеют важное прогностическое значение: считают, что у женщин с нормальными показателями кровотока риск развития преэклампсии низок. Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики в эти сроки увеличивает риск преэклампсии на 20% и требует принятия неотложных профилактических мер.

В случае тяжелого течения преэклампсии с развитием нарушения функции почек, отсутствием динамики АД, протеинурии и уровня креатинина крови после родоразрешения необходимо выполнение пункционной биопсии почки. Проведение нефробиопсии во время беременности не показано из-за сомнительной диагностической значимости и высокого риска осложнений.

Патоморфология почек

Гистологически преэклампсия проявляется гломерулярно-капиллярным эндотелиозом — изменениями клубочков, обусловленными патологией эндотелия. Клубочки увеличены в размерах, ишемизированы. Просвет капиллярных петель резко сужен набухшими эндотелиальными клетками, в ряде случаев в клубочках выявляют фибриновые тромбы. Выраженность морфологических изменений коррелирует с тяжестью клинических симптомов преэклампсии. Умеренно выраженный очаговый эндотелиоз обнаруживают почти у 30% пациенток с гестационной артериальной гипертензией без протеинурии, что позволяет предполагать, что его развитие может быть связано не с преэклампсией, а с беременностью как таковой. Изменения клубочков при преэклампсии исчезают в течение 8 нед после родов. У пациенток с ранним началом и тяжелым течением преэклампсии при биопсии почки нередко обнаруживают фокальный сегментарный гломерулосклероз, в большинстве случаев носящий вторичный характер и обусловленный гломерулярным эндотелиозом.

Дифференциальная диагностика

Преэклампсию следует дифференцировать от некоторых внутренних болезней, а также от специфических акушерских ситуаций, осложняющих течение беременности.

Наиболее важна дифференциальная диагностика с преэклампсией и обострением ХГН или ВН. Обострения ХГН

или ВН могут возникать во второй половине беременности и выражаться нарастанием протеинурии и тяжести артериальной гипертензии. Дифференциальная диагностика в подобных случаях крайне затруднена, но необходима, поскольку четкое разграничение преэклампсии и первичной почечной патологии позволяет определить тактику дальнейшего ведения беременности, сроки родоразрешения и прогноз для матери и плода. Обнаружение у женщин с ХГН или ВН гематурии или эритроцитарных цилиндров в осадке мочи свидетельствует об обострении заболевания, особенно при низком уровне комплемента, повышенном титре антител к ДНК у пациенток с СКВ. При преэклампсии изменения в мочевом осадке отсутствуют, ультразвуковое допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока выявляет признаки плацентарной недостаточности и внутриутробного страдания плода.

Весьма сложно дифференцировать преэклампсию и гипертоническую болезнь при отсутствии последней в анамнезе, если в первых двух триместрах АД снижалось до нормальных значений. Для гипертонической болезни характерно отсутствие протеинурии, гиперурикемии; АД может повышаться ранее 20-й недели беременности. Большое значение имеют возраст матери и предшествующий акушерский анамнез: гипертоническую болезнь диагностируют, как правило, у ранее рожавших женщин старше 35 лет, а преэклампсия развивается у более молодых пациенток во время первой беременности.

При проведении дифференциальной диагностики с преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией следует помнить, что последняя чаще возникает в конце III триместра беременности, не сопровождается протеинурией и не имеет неблагоприятного прогностического значения для матери и плода. В большинстве случаев гестационная артериальная гипертензия исчезает не позже чем через 12 нед после родов, но может вновь возникать при повторных беременностях.

Лечение

Цель лечения преэклапмсиии — сохранение жизни матери и плода. Единственный эффективный метод лечения — родоразрешение, всегда благоприятно влияющее на материнский прогноз. Консервативное лечение преэклампсии неэффективно. Попытка сохранить беременность может оказаться опасной для матери и плода, поскольку коррекция артериальной гипертензии не влияет на прогрессирование нефропатии и не исключает развития эклампсии, ДВС-синдрома, кровоизлияния в мозг или печень, острой почечной и тяжелой плацентарной недостаточности. Роды значительно уменьшают риск этих осложне-

ний, так как преэклампсия — полностью обратимое состояние с быстрым обратным развитием всех клинических симптомов после родоразрешения. Однако преждевременные роды могут быть неблагоприятными для жизни плода. Именно поэтому, несмотря на риск внутриутробной задержки развития плода, характерной для женщин с преэклампсией, в некоторых случаях до родоразрешения оправданно проведение лечения, направленного на обеспечение созревания плода.

Показания к госпитализации

Все пациентки с преэклампсией должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивного наблюдения роддома.

Рекомендации:

- постельный режим (способствует улучшению маточно-плацентарного кровотока);
- мониторирование состояния матери и плода;
- профилактика эклампсии, седативная и антигипертензивная терапия;
- коррекция гиповолемии, гемодинамических и коагуляционных нарушений.

Динамическая оценка тяжести состояния женщины и плода необходима для принятия своевременного решения о родоразрешении. С этой целью осуществляют тщательный контроль АД, ежедневный (иногда почасовой) контроль протеинурии и диуреза. Ежедневно проводят биохимические исследования крови (определение концентрации общего белка, креатинина, мочевой кислоты, активности трансаминаз), контролируют содержание гемоглобина, гематокрит, число тромбоцитов, параметры коагулограммы. Обследование плода включает ультразвуковые и биофизические методы.

Медикаментозное лечение

Препарат выбора для профилактики эклампсии — магния сульфат, снижающий возбудимость ЦНС в большей степени, чем нейролептики и транквилизаторы, и превосходящий их по безопасности для матери и плода. Хотя магния сульфат в настоящее время не считают антигипертензивным лекарственным средством, у большинства пациенток его применение приводит к снижению АД. Его рекомендуют вводить сразу после родоразрешения, поскольку судороги, как правило, возникают в раннем послеродовом периоде. Применение лекарственных препаратов перед родами нежелательно, поскольку может ухудшить родовую деятельность или привести к осложнениям анестезии во время выполнения кесарева сечения.

Цель инфузионной терапии — коррекция реологического состояния крови и гиповолемии для обеспечения полноценной перфузии органов и тканей, в первую очередь — маточно-плацентарного комплекса и почек. Во избежание гипергидратации и отека легких при проведении этого лечения необходим тщательный контроль диуреза, АД, гематокрита. Применяют как растворы низкомолекулярных веществ (декстроза, декстран), так и препараты крови (альбумин*, свежезамороженная плазма).

При развитии ДВС-синдрома методом выбора считают инфузии свежезамороженной плазмы, которая является естественным источником антитромбина III, обладающего свойством блокировать внутрисосудистое свертывание крови. Доза свежезамороженной плазмы при остром ДВС-синдроме составляет 6–12 мл/кг в сутки. При развитии HELLP-синдрома инфузии свежезамороженной плазмы целесообразно совмещать с проведением плазмафереза. Применение свежезамороженной плазмы при выраженных гиперкоагуляционных нарушениях сочетают с назначением гепарина натрия в дозе 10–20 тыс. ЕД/сут. При развившейся кровоточивости доза гепарина натрия не должна превышать 5000 ЕД/сут, причем препарат следует вводить непосредственно в свежезамороженную плазму для более быстрой активации антитромбина III, кофактор которого — гепарин натрия.

Коррекция артериальной гипертензии необходима при преэклампсии для предотвращения острых осложнений — кровоизлияния в мозг, отека легких, отслойки сетчатки. Антигипертензивную терапию следует начинать при АД, превышающем 150/100 мм рт.ст. Однако быстрое снижение АД может резко ухудшить перфузию плаценты, головного мозга и почек, что приведет к ухудшению состояния матери и плода, вплоть до развития эклампсии и внутриутробной гибели. Именно поэтому антигипертензивную терапию у беременных с преэклампсией необходимо проводить с осторожностью, а целевым уровнем АД при нефропатии беременных следует считать 130–140/85–90 мм рт.ст.

Если родоразрешение запланировано на ближайшие сутки, то антигипертензивные препараты необходимо назначать парентерально. В этом случае показано внутривенное введение β-адреноблокатора лабеталола или гидралазина (внутривенно или внутримышечно). Возможно также сублингвальное применение блокаторов медленных кальциевых каналов (короткодействующий нифедипин). Если контроля АД с помощью этих лекарственных средств добиться не удалось, оправданно внутривенное введение натрия нитропруссида, несмотря на его токсичность для плода.

При возможности отсрочить родоразрешение препараты назначают внутрь. Безопасное и эффективное антигипертензивное средство при беременности — метилдопа, которую следует назначать в дозах, превышающих обычные в 2–3 раза. Это связано с особенностями печеночного метаболизма препарата у беременных. Показано также назначение β-адреноблокаторов: атенолола в дозе 50–100 мг/сут в 2 приема, метопролола в дозе 100–200 мг/сут в 2 приема, бетаксолола в дозе 5–20 мг/сут в 1 прием. Возможно также применение блокаторов медленных кальциевых каналов, обычно нифедипинового ряда.

Пациенткам с преэклампсией противопоказаны диуретики из-за риска дальнейшего уменьшения объема циркулирующей плазмы, тенденция к снижению которого характерна для преэклампсии. Введение диуретиков может быть разрешено беременным с нефропатией лишь при наличии резистентной к другим препаратам артериальной гипертензии и опасности гипертензивных осложнений.

Беременным абсолютно противопоказано назначение иАПФ, которые могут вызвать внутриутробную гибель плода, ОПН и незаращение артериального протока у новорожденного.

Примерные сроки нетрудоспособности

Женщины, перенесшие нефропатию беременных, нетрудоспособны не менее 72 дней после родов.

Дальнейшее ведение

Все клинические симптомы нефропатии беременных после родов подвергаются быстрому обратному развитию. У большинства пациенток протеинурия исчезает и АД нормализуется к концу 1-го месяца. Однако после тяжелой преэклампсии эти симптомы могут персистировать в течение 3–4 мес. Столь же длительно сохраняются морфологические признаки гломерулярного эндотелиоза в биоптатах почек. Если протеинурия и артериальная гипертензия остаются на более длительное время или нарастают после родов, АД резистентно к проводимой терапии, возникло или сохраняется нарушение функции почек, показана госпитализация в нефрологический стационар для тщательного обследования с целью уточнения характера поражения почек.

Медикаментозное лечение артериальной гипертензии в послеродовом периоде зависит от того, вскармливает женщина новорожденного грудью или нет. В последнем случае возможно применение любых антигипертензивных лекарственных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии в популяции. Некормящим женщинам наиболее часто назначают иАПФ, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и диуретики. Короткий курс фуросемида

(по 20 мг однократно утром в течение 5 дней) способствует более быстрой нормализации АД у пациенток с тяжелой преэклампсией. Проведение этой терапии наиболее эффективно у женщин с выраженной гиперволемией и отеками. Для лечения артериальной гипертензии у кормящих матерей препаратами выбора считают β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов. Большинство из них безопасны для новорожденных, хотя и попадают в грудное молоко. Для начала антигипертензивной терапии сразу после родов предпочтителен короткодействующий пропранолол, поскольку его концентрация в грудном молоке минимальна. При наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов препаратами выбора считают нифедипин или верапамил. Следует избегать применения в послеродовом периоде у кормящих женщин иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, однако после прекращения лактации они не противопоказаны. Применение диуретиков у кормящих грудью женщин нежелательно в связи с тем, что они могут уменьшить количество молока.

Показания к консультации других специалистов

Нефропатия беременных — неотложная акушерская ситуация, поэтому пациенток с предполагаемым диагнозом «преэклампсия» необходимо госпитализировать в роддом. В зависимости от характера течения патологии могут потребоваться консультации:

- нефролога — при развитии нефротического синдрома или ОПН, их нарастании после родоразрешения;
- невролога — при выраженной неврологической симптоматике для уточнения характера поражения нервной системы и назначения соответствующей симптоматической терапии;
- офтальмолога — пациенткам с жалобами на зрительные нарушения.

После выписки из роддома женщинам следует тщательно контролировать АД, чтобы избежать гипотензии (при возвращении к исходному уровню, который был до беременности) и своевременно прекратить антигипертензивную терапию. Если АД до беременности было нормальным, то рекомендовано прекратить прием антигипертензивных препаратов через 3 нед, однако мониторирование АД продолжить, чтобы четко оценить, необходимо ли дальнейшее продолжение терапии.

Информация для пациентов

Преэклампсия (нефропатия беременных) — осложнение второй половины беременности. Она связана с высоким риском неблагоприятного исхода беременности для матери и плода. Вероятность развития преэклампсии возрастает у женщин моло-

же 19 и старше 35 лет, первобеременных, страдающих ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, заболеваниями почек. Если женщина имеет хотя бы один из названных факторов риска, то необходимо особенно тщательное наблюдение у акушера-гинеколога с самого начала беременности. Показаны ежемесячный контроль АД и исследование мочи в первой половине беременности. С 20-й недели необходимо измерять АД не реже 1 раза в месяц, контролировать анализ мочи 1 раз в 2 нед. При развитии артериальной гипертензии и/или обнаружении белка в моче необходима госпитализация в роддом для уточнения диагноза и выбора тактики ведения беременности.

Прогноз

Исход для матери

До настоящего времени преэклампсия остается одной из главных причин материнской смертности в развитых странах. Ее доля в структуре материнской смертности составляет 20–33%. Ежегодно от этого тяжелого осложнения беременности в мире умирают 50 тыс. женщин. Основные причины смерти при преэклампсии (эклампсии): поражение ЦНС (геморрагический и ишемический инсульт, отек головного мозга), отек легких, некроз печени, острый ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Ранее считалось, что перенесенная преэклампсия не имеет неблагоприятного влияния на здоровье женщины в будущем, за исключением дополнительного риска развития преэклампсии во время следующей беременности. Сегодня установлено, что преэклампсия, особенно ранняя, удваивает риск развития кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии по сравнению с женщинами того же возраста, не имевшими преэклампсии. Приблизительно 20% женщин, перенесших преэклампсию, в будущем наблюдают артериальную гипертензию и микроальбуминурию. В настоящее время преэклампсию стали рассматривать как фактор риска ХБП.

Исход для плода

Преэклампсия ассоциирована с высокой перинатальной смертностью, составляющей 33,7 случая на 1000 новорожденных (смертность женщин с нормальным АД этот показатель составляет 19,2 случая на 1000 новорожденных). Кроме того, при преэклампсии отмечают высокую частоту преждевременных родов и перинатальной заболеваемости, вызванной внутриутробной задержкой развития плода и асфиксией.

Глава 17

Поликистозная болезнь почек

В.А. Добронравов, И.М. Кутырина

Определение

Поликистозная болезнь почек (ПБП) – генетически обусловленный патологический процесс, который связан с образованием и прогрессированием кист в почках, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. ПБП исторически подразделяют на два варианта, по сути являющихся разными заболеваниями, – **аутосомно-доминантный** (АДПБП) и **аутосомно-рецессивный** (АРПБП).

Эпидемиология

АДПБП – одно из наиболее распространенных генетически детерминированных поражений почек в популяции, обнаруживается с частотой 1 случай на 400–1000 новорожденных. Половое и расовое распределение равномерное. **АРПБП** возникает значительно реже – 1 случай на 10 000–20 000 новорожденных, при частоте носительства мутантного гена 1:70.

Больные ПБП составляют 8–10% всех больных с ТПН, получающих лечение ЗПТ, это четвертая по распространенности причина ТПН.

Этиология. Генетика

АДПБП обусловлена мутациями генов *PKD1* (хромосома 16p13.3) и *PKD2* (хромосома 4q21) (аббревиатура от Polycystic Kidney Disease). Эти гены кодируют белки, называемые поликистинами 1 и 2 (PC1 и PC2). Мутация *PKD1* ответственна за 85–90% случаев АДПБП; мутацию *PKD2* находят у 10–15% больных. Небольшая доля семей с АДПБП могут иметь другую, пока не определенную генную мутацию (*PKD3*).

АРПБП обусловлена мутацией гена *PKHD1* (хромосома 6p21) (аббревиатура от Polycystic Kidney and Hepatic Disease); риск заболевания у потомства составляет 25% . Белковый продукт гена *PKHD1* – фиброцистин (полидуктин), находящийся в первичных

цилиях и центросомах. Аллельная гетерогенность гена определяет существенные различия в фенотипической конкордантности как внутри одной семьи, так и между разными семьями. В этой связи ранние классификации АДПБП, основанные на сроках появления симптоматики после рождения, считаются устаревшими.

Патогенез

АДПБП. PC1 и PC2 – интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматической частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. PC1 действует как механорецептор в первичных цилиях и участвует в адгезионных межклеточных контактах, десмосомах и фокальных соединительных контактах с БМ. PC2 функционально является неселективным катионным каналом транспорта Ca. Оба протеина широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая эпителиоциты, ГМК, кардиальные миоциты. Полицистины колокализуются, формируя функциональный комплекс, регулирующий ключевые аспекты поведения клеток: пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез и трансэпителиальную секрецию жидкости. Центральным механизмом регуляции, по-видимому, является управление содержанием внутриклеточного Ca с вовлечением вторичных и третичных сигнальных путей – cAMP, MAPK/ERK, Wnt/β-катенин, mTOR.

С одной стороны, формирование кист при ПБП связано с несколькими основными процессами: усиленной пролиферацией и апоптозом выстилающих полость кисты эпителиоцитов, потерей их планарной полярности, нарушениями связи с БМ и дедифференцировкой с трансформацией нормального реабсорбционного фенотипа клеток в секреторный. В значительной степени ПБП может быть отнесена к цилиопатиям, поскольку ее патогенез определяется первичными изменениями в цилиях. Цилии обращены в просвет канальца, они, по-видимому, являются механосенсорами тока мочи и через центросомы тесно связаны с клеточным циклом. Жидкость, протекая по апикальной поверхности эпителиоцитов, наклоняет цилии, что приводит к увеличению внуткриклеточного Ca и активации сигнальных путей. Снижение PC1 и PC2 (и фиброцистина) в цилиях эпителия канальцев нарушает механорецепцию, приводит к снижению внутриклеточного Ca, активации аденилатциклазы, увеличению cAMP. Последний при снижении внутриклеточного Ca активирует метаболический путь MAPKуB-RafyERK и пролиферативные процессы. EGF, его рецептор и ТФР-α играют важную роль в пролиферации эпителия при ПБП.

С другой стороны, основой формирования кист является нарушение клеточно-клеточных и клеточно-матриксных соеди-

нений, планарной полярности клеток, которые в норме направляют деление клеток строго вдоль продольной оси канальца. При повышенной пролиферации эпителиоциты делятся в случайном направлении, образуя кисту, из-за потери контактов с БМ и соединительных межклеточных контактов (в формировании которых участвует PC1) при нормальных плотных контактах в апикальной части клеток.

Рост кист при АДПБП определяется темпами пролиферации эпителия и объемом жидкости внутри кисты. Жидкость внутри кист происходит из гломерулярного ультрафильтрата на ранних этапах болезни, пока формирующаяся киста сообщается с канальцем. По мере роста кисты сепарируются и их дальнейший рост связан с увеличением трансэпителиальной секреции Cl^-. Cl^- попадает в цитоплазму эпителиоцита через базолатеральный Na-K-Cl котранспортер и секретируется в полость кисты через хлоридный канал на апикальной мембране (CFTR), активируемый cAMP. Суммарный объем секретируемой жидкости определяется вторичным увеличением парацеллюлярного транспорта Na и транспорта воды через аквапорины.

Кисты формируются только в небольшой доле нефронов (<1%), несмотря на то что все клетки зародышевой линии несут соответствующую мутацию. В качестве объяснения фокального образования кист при АДПБП предполагают необходимость появления вторичных соматических мутаций.

АРПБП. Фиброцистин имеет связь с N-концом PC2 и, вероятно, участвует в основных функциях комплекса PC1/PC2, расположенного в первичных цилиях (см. выше). Очевидно, фиброцистин в значительной степени вовлечен в ключевые моменты развития, дифференцировки, регуляции клеточной пролиферации в собирательных трубочках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. В образовании и росте кист, в отличие от АДПБП, главную роль играют нарушения планарной полярности клеток. При АРПБП кисты в почках не отделены от просвета собирательных трубочек, по-видимому, из-за того, что главным фактором роста кист является эпителиальная пролиферация. Кистозное перерождение касается коркового и мозгового слоя почек.

Естественное течение

АДПБП. Развитие заболевания характеризуется формированием и постепенным ростом в почечной ткани кист. При АДПБП кисты могут происходить из любого сегмента нефрона, при АРПБП — из собирательных трубочек. Кисты обнаруживают как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Размеры и объем кист могут быть различны: от минимальных

(<1 см) до гигантских. Рост кист п
увеличению объема почек (многокра
диях болезни). Основными механиз
ции органа и ТПН являются: увелич
замещением функционирующей пар
и компрессия канальцев и перитубуля
вание кист и воспаление интерстиция.

Клинические проявления АДПБП
даже в пределах одной семьи. В 2–5%
ках могут проявляться в детском воз
случаях развиваются к 3–4-й декаде
больных с АДПБП нуждаются в провед
является медленное снижение функци
ется нормальной или околонормальной
несмотря на выраженные изменения ор
60–70 мл/мин, темпы ее снижения почт
ют 5–6 мл/год. Факторами более быстр
являются: мужской пол, выявление ПБП
в возрасте до 30 лет, негроидная раса, возр
ности, раннее развитие гипертензии (до 35
DD-генотип АПФ. Мутация гена *PKD2* им
ный клинический фенотип и более медлен
рования (средний возраст развития ТПН

АРПБП. В большинстве случаев АРПБ
при рождении или вскоре после рожде
выделяют два варианта течения:

- первый вариант – ранние (в утроб
проявления ПБП с высокой частотой
тностью, причиной которой часто
сдавленных увеличенными почками
- второй вариант – умеренные прояв
тием фиброза печени (11–47%), пор
в течение нескольких лет.

Перинатальная смертность составляет
к 1-му году жизни – 9–13%; у выживши
мость – 80–95%. Темпы развития ТПН п
ются главным образом уровнем СКФ посл
у женщин лучше, чем у мужчин.

Клиническая картина

АДПБП

Почечные проявления. Жалобы на боли
ченных почек или болезненность при пал
быть связаны с реакцией капсулы почки и
рыв субкапсулярных кист, инфекции, кро

кисты и на сопутствующий нефролитиаз. Для ПБП уникальна выраженность увеличения почек в развернутой стадии болезни, что делает их легкодоступными для пальпации, а иногда и для инспекции. Большие поверхностные кисты дают ощущение бугристой поверхности органа. Несмотря на выраженное увеличение объема почек, их пальпация почти всегда безболезненна.

Гематурию наблюдают у многих пациентов (30–50% — рецидивы макрогематурии, 20–30% — постоянная микрогематурия). Случаи макрогематурии могут быть спровоцированы травмами, повышением внутрибрюшного давления, инфекцией, интенсивными физическими нагрузками и выраженными подъемами АД.

Протеинурия чаще небольшая (<1 г/сут), с увеличением по мере прогрессирования дисфункции почек. *Нефролитиаз*, мочекислый или смешанный (мочевая кислота + оксалат Са), наблюдают у 20–30% больных вследствие локального замедления тока мочи, снижения pH, экскреции NH_4 и цитрата.

Артериальную гипертензию (АГ) в 60–75% случаев обнаруживают задолго до развития существенной дисфункции почек, она может длительное время быть единственным заболеванием. Тяжесть АГ, вероятно, обусловленная локальной гипоперфузией почек, коррелирует с размерами почек и количеством кист.

Нарушения функции почек проявляются на ранних стадиях концентрационным дефектом, снижением экскреции NH_4, внутрипочечного кровотока. На поздних стадиях при снижении СКФ наблюдаются типичные проявления прогрессирующей ХБП: нарушения кальций-фосфатного баланса, анемия, метаболический ацидоз, азотемия/уремия, кардиоваскулярные осложнения.

Внепочечные проявления. ПБП может иметь системные проявления, поскольку гены *PKD1*, *PKD2*, фиброкистина и их продукты представлены во внепочечных клеточных популяциях. Возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезенка, эпифиз), которые часто остаются бессимптомными.

Печеночные проявления. Образование кист в печени — наиболее частое экстраренальное проявление, редко приводящее к недостаточности органа. Другие находки в печени при ПБП могут касаться билиарных гамартом, фиброаденоматоза, расширения внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей.

Кисты других локализаций включают: панкреас, паутинную оболочку мозга, эпифиз, яичники и яички.

Сердечно-сосудистые проявления. У 8–15% больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий; их вероятность в 4 раза

выше при позитивном семейном анамнезе
сосудов головного мозга — одна из самых ча
этой категории пациентов, а ее риск зависи
жения (высокий — >1 см). Состояния, связ
сосудистой стенки, нередки при ПБП: арте
включая аорту, шейные и интракраниальн
аневризмы коронарных артерий.

Аномалии клапанов сердца, из которых
ненным считают пролапс митрального кл
оказывают существенное влияние на систе

АРПБП

Почечные проявления отличаются от т
отсутствием явных кистозных изменений
лении заболевания, меньшими размерами
жением в мозговом слое. Особенностью
явлений болезни при первом варианте
гиперэхогенные почки в сочетании с о
и отсутствием мочи в пузыре плода (обы
В случае умеренной АРПБП (второй вари
изменения могут быть минимальными, а
роста объема почек и появление кист отм
жизни. При УЗИ почки гиперэхогенны,
делением внутрипочечных структур и с
в большей степени увеличивается эхоге
слоя с формированием округлых небольш
кисты сочетаются с признаками нефрок
симптом — гипонатриемия, как следстви
свободной воды. Вследствие нарушения
может развиваться общая дегидратация.

Внепочечные проявления включают у
клетки и гипоплазию легких, развитие п
момедиастинума, гепатомегалию с дилата
ков с гиперэхогенностью органа за счет п
сти протоков и формирования перип
спленомегалию при формировании порта

Диагностика

АДПБП

Диагностика основана на сборе семе
ведении пальпации и сонографии поче
внимание на наличие у кровных родств
заний на множественные кисты в почк
этиологии, нефролитиаз, артериальную

ровавшую в молодом возрасте, а также на случаи смерти от разрыва аневризм внутричерепных артерий. Необследованным родственникам следует провести сонографию почек. Семейные случаи заболевания являются основанием:

- для оценки сонографических критериев;
- генетического исследования.

При 50% риске ПБП (ПБП у родителей) сонографические критерии болезни следующие: две кисты и более в одной или обеих почках в возрасте до 30 лет; две кисты и более в каждой почке в возрасте 30–59 лет; четыре кисты и более в каждой почке в возрасте старше 60 лет.

При повышенной настороженности в отношении ПБП и отрицательных или сомнительных данных визуализирующих исследований диагностика базируется на проведении генетических исследований. В генетические исследования должны быть вовлечены все члены семьи, что позволяет выявить доклинические случаи.

В случае сомнительных данных УЗИ почек при отсутствии развернутой стадии болезни диагноз помогают подтвердить данные других визуализирующих методов исследования почек (МРТ, КТ, МСКТ).

Выраженность дисфункции почек устанавливается на основании критериев ХБП (см. соответствующую главу). Следует проводить скрининговые исследования у больных ПБП для диагностики основных внепочечных проявлений болезни (см. выше).

АРПБП

Пренатальная диагностика включает типичные находки в почках при сонографии, а также клинические критерии: отсутствие кист в почках у обоих родителей, признаки фиброза печени, морфологические (в том числе аутопсийные) доказательства АРПБП у сиблингов, браки между близкими родственниками (*parenteral consanguinity*). Сонография высокого разрешения позволяет обнаружить радиально направленные, расширенные собирательные трубочки. При постнатальной диагностике следует базироваться на данных визуализирующих методов исследования (см. выше).

Дифференциальную диагностику при ПБП следует проводить с АДПБП и АРПБП, а также с другими кистозными заболеваниями почек: туберозным склерозом, болезнью Гиппеля–Линдау, медуллярной кистозной болезнью почек, нефронофтизом.

Лечение

Методы этиологического лечения ПБП не разработаны.

Симптоматическая терапия

АГ ассоциирована с ухудшением почечного прогноза, поэтому необходим тщательный контроль АД. Пока нет убедительных данных о преимуществах определенного класса препаратов при ПБП. С учетом данных об активации почечной РААС предполагается, что иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II способны замедлять снижение функции почек. Эта гипотеза будет проверена по итогам исследования HALT-PKD.

Нарушения концентрирования мочи. Профилактика гипогидратации — существенный момент в ведении больных ПБП, склонных к полиурии. При выраженной полиурии целесообразно назначение тиазидов для снижения дистального выделения электролитов и воды.

Гипонатриемия может усугубляться при низком потреблении натрия, что надо учитывать при кормлении грудным молоком и заменителями.

Инфекции мочевых путей обычно вызываются бактериями кишечной группы. При подозрении на инфицирование кист/кисты препараты выбора — фторхинолоны, триметоприм и клиндамицин, лучше других проникающие в полости кист. Возможно хирургическое дренирование крупной инфицированной кисты или паранефрального абсцесса: угрожающая жизни инфекция кистозной почки иногда приводит к нефрэктомии.

Макрогематурию испытывают до 50% больных ПБП. Она чаще бывает транзиторной и не требует специального лечения. При редко возникающих гемодинамически значимых кровотечениях требуются госпитализация, гемотрансфузия; при длительно персистирующей макрогематурии следует обсудить возможность селективной эмболизации сегментарной артерии или нефрэктомии.

Нефролитиаз и *острая почечная колика* требуют стандартного ведения.

Частые или *хронические боли* в проекции почек при ПБП могут быть следствием значительного увеличения почек и/или одной или нескольких крупных кист с компрессией паранефрия и соседних органов. При консервативном лечении применяют неопиоидные анальгетики, но избегая препараты с нефротоксическими эффектами (НПВП). При хронических болях обезболивающим действием могут обладать трициклические антидепрессанты. При отсутствии эффекта от фармакотерапии следует рассмотреть возможность механической декомпрессии, которая не оказывает влияния на почечный прогноз: введение этанола в полость, перкутанная пункция, лапароскопическая или хирургическая фенестрация крупных кист. Эффективной может быть также денервация почек,

а у диализных больных — нефрэктомия. Показания к хирургическому лечению определяют индивидуально, четких рекомендаций не разработано.

При АРПБП у новорожденных с выраженными респираторными расстройствами или невозможностью проводить адекватное питание из-за компрессионных эффектов резко увеличенных почек может потребоваться одно- или двусторонняя нефрэктомия.

ЗПТ при АРПБП и АДПБП не имеет существенных особенностей. Перед трансплантацией почки, которая является методом выбора лечения ТПН, иногда (чаще у новорожденных и детей раннего возраста) приходится проводить нефрэктомию, чтобы освободить пространство для аллографта.

Лечение осложнений прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ХБП. Патогенетическое лечение при АДПБП, скорее всего, вопрос недалекого будущего, касается возможности торможения роста кист, увеличения объема почек и темпов снижения СКФ. Несколько перспективных направлений находятся сейчас в стадии клинических разработок.

- *Антагонисты V_2-рецептора вазопрессина.* cAMP имеет существенное значение в цистогенезе и транспорте хлорида в кистах при АДПБП. Антагонисты V_2-рецептора вазопрессина могут быть эффективны, поскольку V_2-рецептор вазопрессина — основной агонист cAMP. В двух небольших исследованиях толваптана[7] (CRISP, MDRD) получены обнадеживающие результаты в виде снижения темпов роста кист и СКФ.
- *Соматостатин.* В предварительных исследованиях показана возможная эффективность соматостатина, ингибитора аденилатциклазы, и его аналогов в замедлении роста объема почек. Ожидаются результаты плацебоконтролируемых исследований для этих двух препаратов.
- *Ингибиторы mTOR.* Попытки применения этих препаратов основаны на данных о взаимодействии цитоплазматической части PC1 и туберина, а также выраженной активации mTOR-сигнального пути в эпителии, выстилающем кисты. Ингибиторы mTOR, в частности эверолимус, приводят к некоторому снижению роста объема почек, не оказывая существенного позитивного влияния на СКФ при двухлетнем наблюдении. Ограничивает применение этих препаратов выраженность побочных эффектов (в частности, рост протеинурии). Реальных перспектив патогенетической терапии при АРПБП в настоящее время нет.

Глава 18

ВИЧ-ассоциированная нефропатия

В.В. Фомин

Синонимы

Поражение почек при ВИЧ-инфекции включает несколько не связанных между собой вариантов острых и хронических нефропатий. Объединение их термином «ВИЧ-ассоциированная нефропатия» некорректно, поскольку это понятие описывает только один из возможных вариантов поражения почек у ВИЧ-инфицированных.

Определение

Под **поражением почек при ВИЧ-инфекции** понимают острые и хронические нефропатии, развивающиеся у ВИЧ-инфицированных и обусловленные как репликацией ВИЧ или иммунным ответом на его присутствие в организме, так и последствиями лечения ВИЧ-инфекции.

Эпидемиология

Распространенность подавляющего большинства вариантов поражения почек при ВИЧ-инфекции изучена недостаточно; в частности, практически не разработаны вопросы эпидемиологии нефропатий, возникающих под действием антиретровирусных лекарственных препаратов. В отношении нефропатий при ВИЧ-инфекции установлены некоторые эпидемиологические закономерности.

- ВИЧ-ассоциированную нефропатию наблюдают преимущественно у афроамериканцев: за последнее десятилетие существенно возросла ее доля в структуре причин терминальной почечной недостаточности.
- У ВИЧ-инфицированных представителей европеоидной и монголоидной рас нередко наблюдают иммунокомплексный гломерулонефрит, часто протекающий латентно: частота его, исходя из результатов анализа баз данных биопсий почки, выполненных у этих пациентов, может достигать 30%.

- Частота большинства форм поражения почек при ВИЧ-инфекции продолжает увеличиваться.

Профилактика

Профилактику ВИЧ-инфекции осуществляют в первую очередь на уровне общей популяции. Профилактика включает борьбу с распространением наркомании, проституции, информирование населения об основных способах передачи ВИЧ. Обязательно скрининговое обследование на серологические маркеры ВИЧ-инфекции всех пациентов, госпитализируемых в стационары.

В связи с высокой изменчивостью ВИЧ разработка вакцины пока реально неосуществима. Основной стратегией предупреждения ВИЧ-инфекции в настоящее время остается воздействие на факторы риска, которые включают:

- введение наркотических веществ парентеральным путем;
- гомосексуализм;
- наличие двух и более половых партнеров и/или частая их смена;
- коммерческие сексуальные услуги или контакт с людьми, их оказывающими;
- заболевания, передаваемые половым путем;
- частые гемотрансфузии;
- контакт с кровью или препаратами крови;
- многоразовый медицинский инструментарий;
- нанесение татуировки;
- проведение акупунктуры людьми, не имеющими специальных лицензий, и/или вне медицинских учреждений;
- длительное пребывание в странах Центральной Африки (для проживающих в странах Европы, США и Канаде).

Специфические методы профилактики поражения почек при ВИЧ-инфекции не разработаны. В предупреждении ВИЧ-ассоциированной нефропатии, как и других вариантов висцеральных поражений при ВИЧ-инфекции, по-видимому, эффективна высокоактивная антиретровирусная терапия (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART), применяемая на доклиническом этапе.

Скрининг

Всем больным ВИЧ-инфекцией (независимо от ее стадии) необходимо:

- регулярно проводить общий анализ мочи, своевременно регистрируя появление белка, изменения мочевого осадка, снижение относительной плотности мочи;
- мониторировать функцию почек с определением сывороточной концентрации креатинина, калия, с расчетом СКФ.

Этиология

Большинство вариантов поражения почек, обусловленных наличием ВИЧ в организме человека, связывают с ВИЧ-1.

Геном ВИЧ-1 состоит из двух идентичных молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК). В геноме ВИЧ-1 идентифицированы ключевые гены, кодирующие структурные и ферментные белки. Ген *gag* кодирует белок-предшественник (p55), распадающийся в дальнейшем на четыре протеина, выполняющих структурные функции — сохранение целостности ядра и липидной мембраны. К структурным генам также относят *pol* и *env* — последний кодирует белок gp160 (предшественник для gp120 и gp41). Для трансформации белков-предшественников — продуктов генов *gag* и *pol* — в активные формы необходим специфический фермент (ВИЧ-1-протеиназа). Гены *tat* и *rev* участвуют в репликации вируса. Ген *vif*, наряду с *vpu*, определяет сборку зрелых вирионов, способных проникать в Т-клетки. Ген *nef* кодирует белок, уменьшающий экспрессию CD4 в лимфоцитах, пораженных вирусом.

ВИЧ-1, как и другие ретровирусы, отличает значительное генетическое разнообразие. Возможности незначительных изменений в последовательности генома, не затрагивающих основные гены, определяют появление большого числа квазивидов. Изменчивость вируса наблюдают и по мере пребывания его в инфицированном организме, при этом меняется и его антигенная структура. В связи с этим вирус может ускользать от иммунной системы хозяина и, кроме того, приобретать устойчивость к противовирусным препаратам.

Большинство антиретровирусных препаратов могут обусловливать лекарственное поражение почек, часто с ОПН.

Следует иметь в виду возможность развития у ВИЧ-инфицированных HBV- и HCV-ассоциированных поражений почек, в том числе криоглобулинемического гломерулонефрита, связанных с коинфицированием соответствующими вирусами (HBV, HCV).

Патогенез

Особенности иммунного ответа, индуцируемого ВИЧ, подразумевают возможность формирования иммунных комплексов, которые индуцируют развитие различных вариантов ХГН у ВИЧ-инфицированных. При ВИЧ-инфекции описаны мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия и другие формы МПГН, в том числе приобретающий черты быстропрогрессирующего с формированием типичных полулуний. Описан также нефрит, морфологически и клинически сходный с волчаночным. Одно

из наиболее ранних изменений почечной ткани, обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированных и при отсутствии изменений мочи и сохранной функции почек, — мезангиальная гиперплазия, однако индуцирующие ее факторы не идентифицированы.

Развитие ВИЧ-ассоциированной нефропатии связано с инвазией ВИЧ в клетки клубочков и эпителиоциты канальцев, а также мезангиоциты: последние экпрессируют CD4, связывающийся с белком gp120 ВИЧ. Кроме того, ВИЧ может индуцировать пролиферацию подоцитов (при участии вирусного гена *nef*), а также способствовать утрате этими клетками маркёров дифференциации (синаптоподина, подокаликсина и молекулы WT-1). Подобная трансформация подоцитов, наряду с их неконтролируемой пролиферацией, приводит к утрате этими клетками барьерной и структурной функций, сопровождаясь коллапсом капиллярных петель клубочка (феномен так называемой коллапсирующей нефропатии).

Глобальная эндотелиальная дисфункция, характеризуемая неконтролируемым высвобождением большого количества факторов тромбогенеза, в том числе фактора Виллебранда и тромбоксана с последующей активацией тромбоцитов, гиперпродукцией тканедеструктивных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8) и медиаторов гипоксии, обладающих вазоконстрикторным действием (эндотелин 1), определяет распространенное поражение почечного микроциркуляторного русла при ВИЧ-индуцированном ГУС, проявляющемся в первую очередь быстрым развитием ОПН.

ОПН у ВИЧ-инфицированных нередко бывает следствием применения лекарственных препаратов, в том числе обладающих антиретровирусной активностью: возможны как ОКН, так и острый ТИН.

Превосходящая общепопуляционную частота инфекций мочевыводящих путей у ВИЧ-инфицированных не установлена. Тем не менее очевидна возможность поражения почечного интерстиция инфекционными агентами, практически не встречаемыми у больных, не инфицированных ВИЧ, — цитомегаловирусом, микобактериями, грибами.

Вовлечение почек у ВИЧ-инфицированных может также определяться инфильтрацией почечной ткани опухолевыми клетками при неходжкинских лимфомах а также наблюдаемой только при ВИЧ-инфекции висцеральной форме саркомы Капоши.

Клиническая картина

Клинические варианты поражения почек у ВИЧ-инфицированных разнообразны, и число их продолжает непрерывно увеличиваться (табл. 18-1).

Таблица 18-1. Клинические варианты поражения почек у ВИЧ-инфицированных

Формы	Клинические варианты
Вовлекающие преимущественно почечный клубочек	Мезангиальная гиперплазия. МПГН (в том числе IgA-нефропатия). МКГН (в том числе криоглобулинемический при коинфекции HCV и ВИЧ). БПГН. Мембранозная нефропатия. Нефропатия минимальных изменений. Волчаночноподобный нефрит. АА-амилоидоз
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	ФСГС (коллапсирующая нефропатия) с прогрессирующей атрофией и фиброзом канальцев
ОПН	ОКН. Острый ТИН. Канальцевая обструкция. ГУС. Преренальная (при тяжелых рвоте, диарее)
Инфекции, грибковые и паразитарные инвазии	Цитомегаловирус. *Herpes simplex*. *Cryptococcus*. *Histoplasma*. Микобактерии (*Mycobacterium tuberculosis* и атипичные, например *M. avium complex* и *M. kansasii*). Грибы (*Candida*, *Aspergillus*). *Staphylococcus aureus*
Злокачественные опухоли	Висцеральная форма саркомы Капоши. Неходжкинские лимфомы

Клинические проявления и течение ВИЧ-ассоциированного ХГН, как правило, не отличаются от таковых в общей популяции. ВИЧ-ассоциированный гломерулонефрит, в отличие от ВИЧ-ассоциированной нефропатии, несколько чаще обнаруживают у белых, но не у афроамериканцев. Возможность развития некоторых вариантов ВИЧ-ассоциированного гломерулонефрита обосновывают только описаниями отдельных наблюдений, в которых далеко не всегда удавалось убедительно доказать патогенетическую связь поражения почечных клубочков с ВИЧ-инфекцией. Тем не менее все более убедительным представляется вклад ВИЧ в формирование волчаночноподобного нефрита, морфологически не отличимого от истинного ВН: при иммуногистохимическом исследовании выявляются гломерулярные депозиты иммуноглобулинов всех

классов и комплемента; клинических признаков СКВ при этом обнаружить не удается. Клиническими особенностями ВИЧ-ассоциированного волчаночноподобного нефрита, чаще наблюдаемого у афроамериканцев, считают:

- нефротический синдром у подавляющего большинства больных;
- микрогематурию;
- в дебюте почечного поражения нередко возникает гиперкреатининемия;
- значительная (более 3 г/сут) протеинурия, как правило, сопровождаемая терминальной почечной недостаточностью в течение первых 12 мес с момента биопсии почки.

Мезангиальную гиперплазию, часто протекающую субклинически, обнаруживают у многих ВИЧ-инфицированных, у афроамериканских женщин распространенность ее особенно высока. У детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей и инфицированных ВИЧ вертикально, в течение 1–5 лет после рождения возникают признаки поражения почек, спустя 1–3 года развивается терминальная почечная недостаточность.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия — особый вариант ФСГС, характеризуемый набуханием эндотелиоцитов с последующим набуханием и коллапсом капиллярных петель почечного клубочка (так называемая коллапсирующая нефропатия). Типичны также дилатация просвета почечных канальцев, атрофия канальцевых эпителиоцитов с прогрессирующим фиброзом почечного интерстиция. ВИЧ-ассоциированную нефропатию наблюдают преимущественно у мужчин-афроамериканцев. Ведущие клинические особенности ВИЧ-ассоциированной нефропатии:

- значительная протеинурия с формированием нефротического синдрома;
- нормальное АД (артериальная гипертензия нехарактерна даже при выраженном ухудшении функции почек);
- увеличение почек;
- быстрота ухудшения функции почек (без лечения терминальная почечная недостаточность развивается в течение 8–12 нед);
- признаки поражения почек могут исчезать, в том числе с полным или частичным восстановлением почечной функции, при применении антиретровирусных препаратов в режиме HAART.

ОПН различного происхождения (табл. 18-2) наблюдают не менее чем у 3% ВИЧ-инфицированных. Как правило, удается установить связь быстрого ухудшения функции почек с эпизодом резкой дегидратации, обусловленной диареей, рвотой или приемом впервые назначенного лекарственного препарата, в том числе обладающего антиретровирусной активностью.

Следует иметь в виду, что при ВИЧ-инфекции сохраняют свое значение и общепопуляционные факторы риска ОПН — антибактериальные и противогрибковые, рентгеноконтрастные и НПВП, но риск провоцируемого ими ухудшения функции почек у ВИЧ-инфицированных намного выше, чем у здоровых.

Таблица 18-2. Варианты острой почечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных

Варианты ОПН	Примеры
ОКН	Амфотерицин В. Пентамидин. Рифампицин. Ацикловир. Дапсон. НПВП
Острый ТИН	Сульфадиазин. Невирапин. Индинавира сульфат. Тенофовир*. Бисептол*
Обструкция канальцев и мочевыводящих путей	Ацикловир. Гиперурикемия/гиперурикозурия (в том числе при синдроме распада опухоли). Сульфадиазин. Компрессия мочевыводящих путей извне опухолевой тканью
Преренальная ОПН	Дегидратация при рвоте, диарее. Тромбоз почечных артерий. Гепто-ренальный синдром
Другие формы	ВИЧ-ассоциированная ТМА (ГУС или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура). Рабдомиолиз

ВИЧ-ассоциированную ТМА, включающую ГУС и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, чаще наблюдают у ВИЧ-инфицированных, проживающих в крупных городах. Наряду с быстро нарастающей почечной недостаточностью отмечают также гемолитическую анемию, тромбоцитопению и увеличение сывороточной активности ЛДГ; неврологическую симптоматику и лихорадку регистрируют реже, чем у больных ТМА, не инфицированных ВИЧ.

Диагностика

Диагноз большинства вариантов поражения почек у ВИЧ-инфицированных основан на правильной интерпретации изме-

нений мочи, биохимических показателей крови и данных анамнеза, приобретающих решающее значение в дифференциации причины ОПН.

Протеинурию, превышающую 1 г/сут, и/или впервые выявленную почечную недостаточность неустановленного происхождения рассматривают как возможное показание к биопсии почки у ВИЧ-инфицированных.

Лечение

Лечение ВИЧ-ассоциированной нефропатии подразумевает обязательное применение антиретровирусных препаратов в режиме HAART, позволяющем добиться уменьшения или даже исчезновения большинства признаков поражения почек, включая почечную недостаточность. Кроме того, в стабилизации функции почек при ВИЧ-ассоциированной нефропатии эффективны иАПФ.

Лечение ВИЧ-ассоциированного гломерулонефрита, как правило, требует назначения ГК, возможности длительного применения которых, как и цитостатических агентов, ограничены риском провокации прогрессирования ВИЧ-инфекции. Практически всегда обоснованно начало антиретровирусной терапии.

При HCV-ассоциированном криоглобулинемическом гломерулонефрите, как правило, оправданно применение интерферона альфа, в том числе пегилированного.

При ОПН у ВИЧ-инфицированных может потребоваться острый ГД. Основной принцип лечения ОПН, индуцированной лекарственными препаратами, — своевременная отмена провоцирующего агента. При преренальной ОПН, возникшей вследствие тяжелой рвоты, диареи, необходимо восполнение ОЦК под контролем показателей электролитного гомеостаза. ВИЧ-ассоциированная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура требует обязательного выполнения плазмафереза.

Общие принципы лечения поражения почек у ВИЧ-инфицированных суммированы в табл. 18-3. Лечебные стратегии, в том числе схемы антиретровирусной терапии, остаются предметом интенсивного изучения в клинических исследованиях, тем более перспективных, однако доступные в настоящее время подходы уже позволяют существенно снизить риск необратимого ухудшения функции почек, например, при ВИЧ-ассоциированной нефропатии.

При развитии терминальной почечной недостаточности начинают программный ГД или постоянный амбулаторный ПД. Очевидна необходимость строгого соблюдения санитарно-гигиенических норм в отделениях, где проводят ЗПТ ВИЧ-инфицированным.

Таблица 18-3. Терапевтические стратегии при поражен у ВИЧ-инфицированных

Варианты поражения почек	Схемы лечения		
	Первая линия	Вторая линия	Трет
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	HAART и иАПФ	HAART	ГК
ВИЧ-ассоциированный гломерулонефрит	HAART и иАПФ	HAART	Не раз
ВИЧ-ассоциированная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Плазмаферез и HAART	Плазмаферез и ГК	Плазм и иАП

В настоящее время накоплен положительный опы считавшейся бесперспективной трансплантации почки инфицированным. Опыт отдельных клинических ц основанный на наблюдении за несколькими десятками инфицированных реципиентов почечного трансплантат детельствует о том, что благодаря комбинации HAART с нодепрессантами (базиликсимаб, циклоспорин) и ГК добиться того, что выживаемость больных в течение 2 лет шает 85%, а приживаемость почечного трансплантата до 70%. При исходно низкой виремии (менее 400 копий/м ВИЧ-1) прогрессирования ВИЧ-инфекции не наблюдают

Информация для пациентов

Если диагностирован один из вариантов поражения связанный с ВИЧ-инфекцией, активное лечение с пом противовирусных препаратов, как правило, позволяет ственно снизить риск необратимого ухудшения почечной ции. Необходимо регулярно проводть общий анализ и биохимический анализ крови, измерять диурез и АД. приемом любых лекарственных препаратов, особенно бактериальных, противовирусных и противогрибковых, с проконсультироваться у лечащего врача.

Прогноз

Прогноз ВИЧ-ассоциированной нефропатии сравн но благоприятный при своевременном применении НА и иАПФ. Степень восстановления функции почек при у ВИЧ-инфицированных зависит от ее причины и сво менного устранения, а также от стадии ВИЧ-инфекции. ассоциированную ТМА отличает неблагоприятный пр смертность в течение первого года приближается к 100%.

Глава 19

Заместительная почечная терапия

19.1. Гемодиализ

В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков

Действующие рекомендации исходят из необходимости начинать заместительную почечную терапию (ЗПТ) до развития осложнений терминальной почечной недостаточности, которые будут определять неблагоприятный прогноз лечения диализом. Гемодиализ (ГД) является основным компонентом интегральной помощи и для большинства пациентов — первым методом ЗПТ, хотя значительной доли этих пациентов следовало бы предоставить выбор между ГД и перитонеальным диализом (ПД), а для некоторых — рассмотреть и возможность родственной трансплантации до диализа. При выборе ГД в качестве первого метода (или при отсутствии выбора) критериями для начала ГД являются скорость клубочковой фильтрации (СКФ, определенная по формуле CKD-EPI) в диапазоне 8–10 мл/мин и проявления клинически значимых синдромов почечной недостаточности: неуправляемая артериальная гипертензия, нарастающая гипергидратация, прогрессирующее снижение показателей нутриционного статуса (стБВА <0,8 г/кг в сутки), нарастание анемии (несмотря на достаточные запасы железа — ферритин не менее 100 мкг/л и терапию эпоэтином), гиперкалиемия, неконтролируемый уровень фосфатов (несмотря на диетические ограничения и прием фосфат-связывающих препаратов), утяжеление течения хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Экстренное начало диализа прогностически неблагоприятно для пациента и затратно для системы здравоохранения, поэтому все усилия должны быть приложены к сокращению доли экстренного начала диализа, главными из которых являются регулярность наблюдения среди пациентов с ХБП 4–5 стадии и своевременность создания диализного доступа. Оптимальным доступом для ГД является артериально-венозная фистула,

на формирование и созревание которой требуетс
1 мес. С учетом различий в состоянии и строении
системы у разных пациентов, а также рисков дра
прогрессирования ХБП на последних стадиях, с
или спровоцированного любым сопутствующим заб
рассмотреть необходимость создания фистулы следу
жении СКФ до 15 мл/мин на 1,73 м². Сосудис
в качестве диализного доступа следует использо
неудачи в создании фистулы. Перманентный катет
планировать в качестве долгосрочного доступа пр
возможности формирования фистулы или установки
го протеза. Выживаемости сосудистого доступа сп
правильная техника его использования и ультразву
троль за состоянием и скоростью кровотока: ее сн
600 мл/мин делает вероятным скорую остановку фис

Адекватность диализа в классическом понимании
ляет в первую очередь обеспеченную дозу диализ
измеряется по доле снижения мочевины за сеанс диа
том ультрафильтрации и времени диализа по форм
рального логарифма Догирдаса-II:

$$Kt/V_{sp} = -Ln(R\ 0.008{\times}t) + (4{-}3{,}5{\times}R){\times}UF/W,$$

где R — отношение концентраций мочевины после и д
t — время диализа, ч; UF — объем ультрафильтрации
масса тела после диализа (в однопуловой модели), кг.

Первый корректирующий фактор (0,008×t) у
результат с учетом генерации мочевины за время се
лиза, а второй [(4–3,5×R)×UF/W] — увеличивает
с учетом конвекционного переноса мочевины ульт
трацией. Целевая величина безразмерного показат
первоначально была определена во многом из теоре
построений вокруг скорости генерации мочевины пр
лемых параметрах катаболизма белка, а в последующ
подтверждена во многих наблюдательных и интервен
работах на основе анализа твердых исходов, преиму
но выживаемости пациентов. В действующих реком
для трехразового диализа в неделю она установлена
1,4; программы качества обычно устанавливают тре
чтобы для 85% пациентов диализного центра была о
эта величина. Исключительно важно получить неразе
образец крови после диализа, для чего кровь берут
отключения при минимальной скорости кровотока и о
ной ультрафильтрации (УФ). Выровненный (с учетом
рикошета мочевины) eKt/V рассчитывают с учетом
на интенсивность диализа K/V по формуле:

$$eKt/V = (spKt/V) \times (1 - 0{,}60/t) + 0{,}03,$$

где t — время диализа, ч; spKt/V рассчитывают по формуле натурального логарифма или в формальном кинетическом моделировании мочевины.

Последний алгоритм предполагает сложный расчет скорости генерации и объема распределения мочевины, реализован в некоторых компьютерных программах по диализу, но не получил заметного распространения. Целевое значение eKt/V при трехразовом диализе в неделю — 1,2. Увеличение частоты диализа, которое все в большей мере осознается нефрологическим сообществом как необходимая мера во многих клинических ситуациях, потребовало разработки расчета дозы диализа при более частом диализе — стандартного Kt/V, который построен не на средневременных концентрациях мочевины, а на среднепиковых. Современное диализное оборудование дает возможность оценивать обеспеченную дозу диализа on-line по диализансу натрия или по абсорбциометрии диализата на каждом сеансе в режиме реального времени, что позволяет параллельно следить за стабильностью клиренса (зависимого от кровотока, рециркуляции, частичного тромбирования контура и других факторов) в ходе каждого сеанса, а также за вариабельностью обеспеченной дозы между сеансами, стимулируя поиски возможных причин. Упрощенным способом контроля минимальной обеспеченной дозы диализа является доля снижения мочевины, которая должна составить не менее 0,7.

Интенсификация диализа (за счет выбора диализаторов повышенной проницаемости, увеличения скорости кровотока, доли конвекционного транспорта переходом на гемодиафильтрацию) ограничена в своих возможностях скоростью перемещения растворенных веществ через клеточную мембрану, что особенно значимо для удаления фосфатов и других веществ, находящихся преимущественно внутриклеточно. Эффективность диализа можно поднять увеличением времени (до 4,5–5,0 ч и более) и частоты диализа. Клинически значимо учащение уже до 4 раз в неделю; этот режим, кроме того, исключает двухдневный перерыв в сеансах, на которые приходится большая доля летальных исходов.

Эффективность диализа можно повысить, обеспечив умеренную физическую активность пациента в ходе сеанса диализа, поскольку при этом активизируется кровообращение в секторах тела со сниженной в состоянии покоя перфузией крови (мышцы ног, рук, спины). Достаточны физические упражнения с минимальной нагрузкой (или без нее) в течение 15 мин каждый час сеанса.

Режим гемодиафильтрации (ГДФ) добавляет к диффузионному транспорту растворенных веществ при диализе конвекцион-

ный транспорт за счет больших объемов УФ (15–25 л), которые требуется восполнять внутривенно замещающими растворами. Широкое распространение ГДФ стало возможным после разработки технологии приготовления замещающего раствора on-line из диализирующего раствора путем его дополнительной фильтрации через два ультрафильтра, снижающей содержание эндотоксинов до неопределяемого уровня. Восполнение может осуществляться в режиме постдилюции (в контур после диализатора), и тогда гемоконцентрация на протяжении диализатора (примерно на 30%) может способствовать тромбированию. Альтернативно при режиме предилюции (восполнение в контур перед диализатором) снижается эффективность очищения: в диализатор поступает на 30% и более разведенная кровь; это требует большего расхода восполняющего раствора. Промежуточным решением (доступным только на некоторых аппаратах и особых расходных материалах) является мид-дилюция или микс-дилюция с восполнением в середину диализатора или с распределением восполнения до и после диализатора.

В контролируемых исследованиях не всегда удавалось продемонстрировать преимущества режима ГДФ в сравнении с низкопоточным или высокопоточным диализом. В исследовании MPO преимущество в выживаемости получили только пациенты с низким уровнем альбумина и сахарным диабетом; пациенты без гипоальбуминемии демонстрировали обратную тенденцию. В *post hoc* анализе исследования CONTRAST преимущество в выживаемости (но не в сердечно-сосудистых исходах) получили пациенты с объемом замещения более 22 л за сеанс. В турецком ГДФ-исследовании также только *post hoc* анализ выявил преимущество в выживаемости в подгруппе с объемом замещения более 17,2 л за сеанс. Только в исследовании ESHOL преимущество ГДФ над высокопоточным ГД получено в первичном анализе, но пациенты в группе ГД оказались достоверно старше, больше была доля сахарного диабета и чаще использовались катетеры в качестве основного доступа. Различия в результатах первоначальных обнадеживающих наблюдательных исследований и контролируемых испытаний ГДФ можно объяснить тем, что ГДФ всегда проводилась на ультрачистом диализате, поскольку в режиме on-line из него готовится раствор для внутривенного замещения. Аналогичные требования по чистоте к диализу стали предъявляться позже. EUDIAL Group определила в качестве целевых показателей адекватности ГДФ конвекционный объем (объем замещения + УФ) 24 л за сеанс.

Синдром хронического воспаления, развивающийся вместе с прогрессированием ХБП, на диализе может ухудшать

течение в первую очередь в связи с необеспечением чистоты диализирующих растворов — после того как современные, главным образом синтетические, мембраны отодвинули на задний план вопрос о биосовместимости диализаторов (бионесовместимость может становиться актуальной в отношении магистралей с некачественной внутренней поверхностью). Биосовместимость материалов контура тестируется по реакции лейкоцитарного или тромбоцитарного звена; биосовместимость диализирующих растворов тестируется по бактериологическим посевам и по LAL-тесту на уровень эндотоксинов. При нормальной работе предочистки и реверсивного осмоса главным источником эндотоксинов могут стать бактериальные биопленки в системе водораспределения, которую требуется регулярно дезинфицировать. В разных географических регионах и для различных источников коммунального водоснабжения может стать актуальным контроль химического загрязнения очищенной воды, поскольку реверсивный осмос лишь снижает с определенной кратностью загрязнения исходной воды, но не отсекает их полностью. Эта кратность различна для разных элементов и может быть существенно ниже таковой для натрия (снижение в 20–50 раз), по которой фактически тестируется эффективность реверсивного осмоса. Важно подтверждать безопасный уровень алюминия в очищенной воде (<10 мкг/л), поскольку гели алюминия используются для осветления водопроводной воды, и его исходная концентрация может быть высокой.

Существенным для прогноза выживаемости, рисков дисэлектролитемии и лечения белково-энергетической недостаточности является коррекция ацидоза, которую пациентам на ГД эффективнее всего проводить назначением адекватного уровня бикарбоната в диализирующем растворе. Целевым является уровень стандартных бикарбонатов (СБ) в крови перед диализом в диапазоне 22–24 ммоль/л. Программы качества диализа обычно предусматривают, чтобы в диапазон 20–26 ммоль/л входили 80% пациентов при контроле не реже 1 раза в квартал. Для достижения целевой величины безопасным считается использование диализирующего раствора с бикарбонатом до 38 ммоль/л. Нельзя корректировать этот уровень быстро, изменение на 1–2 ммоль/л проводится 1 раз в неделю. До начала коррекции ацидоза уровнем бикарбоната в диализирующем растворе необходимо выявить и, по возможности, исправить причины развития ацидоза, в первую очередь воспалительные состояния с катаболизмом. Выраженный метаболический алкалоз (СБ перед диализом >27 ммоль/л) считается опаснее ацидоза из-за рисков дисэлектролитемий и опасных фатальных нарушений ритма сердца.

Важнейшей задачей терапии у пациента на диализе являе
коррекция гиперфосфатемии. Целевой диапазон действую
ми рекомендациями определен в 0,81–1,45 ммоль/л, одн
в настоящее время труднодостижим. Программы качества д
лиза требуют достижения целевого диапазона у 60% пациент
Выраженный гиперпаратиреоз (ПТГ >600 пг/мл) делает у м
гих пациентов эту задачу невыполнимой. Коррекция гиперф
фатемии требует, как правило, использования трех метод
ограничение потребления фосфатов (затруднено тесной связ
фосфатов с белками), интенсификация диализа (для коротк
не более 4 ч, режимов диализа возможности ограниченны в свя
с преимущественно внутриклеточным расположением фосфат
и эффектом рикошета после сеанса), применение фосфатсв
зывающих препаратов (ФСП). Использование кальцийсоде
жащих ФСП ограничено рисками утяжеления кальцификаци
допускается прием не более 1,5 г элементарного кальция в сут
(4 г кальция карбоната, 6 г кальция ацетата, 16 г кальция глюк
ната). Применять кальций-содержащие ФСП при кальциеми
выше 2,6 ммоль/л не следует. Широкое использование совре
менных бескальциевых ФСП (севеламера, лантана карбоната
ограничено их высокой стоимостью. Заканчиваются клиниче
ские испытания железо-содержащих ФСП. Высокоэффективны
ФСП является гель гидроксида алюминия. Несомненная токсич
ность алюминия, поступавшего из неочищенной воды для диа
лиза, сформировала опасения в отношении рисков перорального
приема гидроксида алюминия, ничем к настоящему времени
не подтвержденные. Во многих странах до 15% пациентов прини
мают гидроксид алюминия в качестве ФСП. Действующие реко
мендации тем не менее ограничивают его применение короткими
(несколько недель) курсами. Теоретически риски выше у пациен
тов при низком ПТГ, при одновременном приеме с альфакальци
долом и у детей. Увеличить эффективность диализа в выведении
фосфатов можно с учетом их медленного перехода из внутри
клеточного сектора, существенным увеличением длительности,
дополнительным сеансом диализа в неделю, физической актив
ностью в ходе сеанса диализа. Высокопоточный ГД/ГДФ спосо
бен в стандартном сеансе увеличить выведение фосфатов до 5%
в сравнении с низкопоточным на диализаторе той же площади.
Из диеты следует исключить консервы, хлебопекарную продук
цию, напитки неясных составов, поскольку в их производстве
технологически используют неорганические фосфаты, выбирать
продукты с низким фосфат/белковым коэффициентом.

Уровень кальция в диализирующем растворе выше
1,5 ммоль/л опасен риском эктопической кальцификации,
в первую очередь сосудов и сердечных клапанов. 1,25 ммоль/л

и ниже опасен нестабильностью гемодинамики. Помимо стремления к оптимальному уровню ПТГ (150–600 пг/мл), борьбы с гиперфосфатемией и гиперкальциемией (выше 2,5–2,6 ммоль/л) эктопической кальцификации препятствует терапия активными формами витамина D (если она не вызывает гиперкальциемии) и восполнение дефицита нативного витамина D (>30 нг/мл). Практичным способом контроля динамики кальцификации сосудов является балльная оценка кальцификации брюшной аорты по боковому снимку или по снимкам четырех зон (артерии кистей, подвздошных и бедренных — рекомендация KDIGQ-2009).

Переносимость сеансов диализа не только вопрос качества жизни пациентов, но и обеспечение податливости к лечению: время диализа, скорость кровотока, адекватность дегидратации. Основой улучшения переносимости служит адекватная коррекция анемии, артериальной гипертензии, гипергидратации, БЭН. При частых гипотензиях на диализе оправданны попытки медленно понижать температуру диализата (по 0,5 °С за сеанс, не ниже 35 °С). Простой, но эффективной мерой может стать отказ от приема пищи во время диализа, приводящего к перераспределению крови между бассейнами. При синдиализной гипотензии можно применять α_1-адреномиметик мидодрин, аминокислоту карнитин, ингибитор обратного захвата серотонина сертралин, хотя убедительных свидетельств их высокой эффективности нет. Профилирование натрия и УФ в целом не оправдало возлагавшихся на него надежд, но у ряда пациентов может способствовать снижению частоты гипотензий. Важно понимать, что уровень натрия в жидкостных секторах тела после диализа установится в соответствии со средним уровнем натрия диализирующего раствора за сеанс, а не по уровню натрия окончания сеанса; пациент с избытком натрия к следующему сеансу придет к значительной гипергидратации. При синдиализной гипотензии, а также при парадоксальной синдиализной гипертензии особенно важно максимально точно установить «сухую» массу. Применявшийся в прошлом метод снижения массы до появления судорог не может считаться в настоящее время приемлемым: судороги могут появиться и до достижения «сухой» массы, но еще важнее, что их появление свидетельствует о нарушении перфузии мышечной ткани; нарушение перфузии может проявиться и в жизненно важных органах с неблагоприятными последствиями. Высокоинформативно сочетанное использование мультичастотной биоимпедансометрии и мониторирования изменения объема циркулирующей крови (по динамике гематокрита). Оборудование доступно

как в виде опций к некоторым аппара
самостоятельных устройств.

Коррекция артериальной гипертензии
в первую очередь на основе постепенног
массы и ограничения потребления соли.
мание на то, что часто существует опреде
между достижением «сухой» массы, норм
и стабилизацией АД на приемлемых знач
установленных у каждого пациента. В це
ниями считают АД ниже 160 и 95 мм рт.ст
диализа требуют достижения целевого
пациентов. Метод выбора при медикам
блокада РААС: иАФП эффективны и без
гиперкалиемии из-за блокады внепочечн
можны увеличение потребности в ЭПО, су
ся на диализе (кроме фозиноприла) — уч
лизных гипотензии и гипертензии. БРА не
эффектами иАПФ, не выводятся на диали

Набирают популярность антагонисты а
не поддержано убедительными свидетел
популяции; они провоцируют гиперкалие
потерь калия через кишечник. Бета-блока
ны у пациентов с недавно перенесенным
синдромом. В малых дозах и в сочетании
при АГ и СН. Возможно применение 3 раза
за у «неподатливых» пациентов — «непос
руемая терапия» (атенолол — почечное вы
эффектов неселективных блокаторов (бра
ная дисфункция, гиперлипидемия и гипе
лиемия, индуцированная физической акти
лишены селективные — метопролол. Водо
нолол и метопролол — хорошо диализируют
воцировать нарушения ритма после диализ
альфа- и бета-блокаторы эффективны (осо
онной кардиомиопатии), дешевы, но несел
кальциевых каналов (ББК) эффективны, в т
грузке жидкостью. Дигидропиридиновые
фелодипин) обеспечивают снижение ОПС
личивают ЧСС, недигидропиридиновые
памил) уменьшают ЧСС, по действию они
с бета-адреноблокаторами. ББК не диализ
применять 1 раз в сутки. Препараты цен
(моксонидин) требуют постепенной отмен
применении с блокаторами следует сначала
ры. Их эффективность снижают трицикличе

ты. В целом выбор антигипертензивной терапии определяется наличием сопутствующих патологии и условий, податливостью к лечению, синдиализными реакциями.

19.2. Перитонеальный диализ

А.М. Андрусев

Доля больных в общей диализной популяции, получающих лечение ПД, в разных странах различна. Это объясняется как сложившейся практикой, так и рядом причин, прежде всего экономического порядка. Например, в Мексике и Гонконге ПД используют у 75–78% пациентов с ХПН, получающих диализ. В Дании и Швеции ПД лечатся 31–32% всех больных, получающих ЗПТ, в Южной Корее и Великобритании — 22–20%, в Канаде — около 30% больных. В то же время в США, Японии, Германии, Франции и Италии доля ПД в диализной популяции не превышает 10% больных. Доля больных на ПД в нашей стране, по данным Российского диализного общества, составляет 8,3% общего числа диализных больных, что объясняется рядом объективных и субъективных факторов.

ПД является интракорпоральным методом ЗПТ и основан на использовании брюшины в качестве диализной мембраны. Последняя с анатомической точки зрения представляет собой комплекс клеточных и межклеточных элементов, который разделяет кровь, циркулирующую в перитонеальных сосудах, и брюшную полость. Этот комплекс обеспечивает как опорную и защитную функции, так и регуляцию трансперитонеального транспорта и репарацию перитонеальной мембраны (ПМ). Его компонентами являются мезотелий, интерстиций (субмезотелиальная компактная зона) и перитонеальные капилляры, причем каждая из этих структур обладает набором определенных функций, и от их взаимодействия зависит нормальная физиология ПМ.

Одним из основных процессов в ПД является *диффузия*, интенсивность которой зависит от величины концентрационного градиента, создаваемого осмотическим агентом диализирующего раствора (ДР), и длительности его экспозиции, размера молекулы и заряда перемещаемого вещества, площади эффективной поверхности ПМ и ее внутреннего сопротивления. Концентрационный градиент (КГ) обеспечивается высоким (многократно превышающим уровень в плазме крови) содержанием глюкозы — осмотического агента в стандартных коммерческих ДР и является максимальным в начале диализа. По мере удлинения срока экспозиции раствора он снижается, что обусловлено диффузией вещества с постепенным уравнива-

нием концентраций по обе стороны ПМ, так что по истечении определенного времени КГ исчезает. Этот момент обозначается как точка полного равновесия концентраций. Уменьшение КГ неизбежно сопровождается снижением скорости диффузии, и к моменту его исчезновения она прекращается. Чем выше проницаемость ПМ для низкомолекулярных веществ, тем меньше времени проходит от начала экспозиции диализирующего раствора до прекращения диффузии.

Эффективная поверхность ПМ зависит не только от общей площади париетальной брюшины у конкретного пациента, но и от степени ее васкуляризации (количество кровеносных сосудов на единицу площади). Этот параметр может значительно варьировать у разных больных и, кроме того, меняться с течением времени (например, увеличиваться во время диализных перитонитов).

Следующим важным процессом в перитонеальном транспорте является перемещение воды (с сопутствующими растворенными веществами) — *ультрафильтрация*, которая, так же как и диффузия, определяется высоким КГ, площадью эффективной поверхности брюшины, а также гидравлической проницаемостью ПМ и гидростатическим давлением, коэффициентом отражения осмотического агента и коэффициентом просеивания натрия через ПМ.

Проницаемость брюшины для заряженных частиц ниже, чем для воды, и за 4–6 ч экспозиции диализного раствора полное равновесие их концентраций в диализате и плазме может быть не достигнуто. Как следствие, ультрафильтрат гипотоничнее плазмы крови. Более того, концентрация натрия в диализате в течение первых 30 мин его экспозиции даже снижается и восстанавливается до исходного уровня только по истечении 3–8 ч. Этот феномен обозначают как «просеивание натрия» и объясняют способностью брюшины осуществлять изолированный, без сопутствующего натрия, транспорт воды по ультрамалым трансцеллюлярным порам посредством переноса молекул свободной воды специальными транспортными белками — аквапоринами.

Транспорт жидкости через ПМ разнонаправленный, и объем, профильтрованный из системы интраперитонеальной микроциркуляции, с течением времени уменьшается вследствие абсорбции жидкости из брюшной полости. Повышение осмолярности ДР и, в ряде случаев, укорочение времени их экспозиции могут повысить объем УФ.

Транспортные характеристики ПМ у разных людей различные. Они могут изменяться также у одного и того же пациента в процессе лечения. Их исследование важно для оптимизации

режима ПД, в частности для адекватного контроля УФ. С этой целью используется *тест перитонеального равновесия* [peritoneal equilibration test (PET)]. Принцип этого теста состоит в оценке соотношения концентраций любого из удаляемых веществ в диализате и крови к стандартному (240 мин) сроку экспозиции ДР определенной концентрации (2,27% глюкозы или 2,5% декстрозы) в брюшной полости, обозначаемого как D/P вещества. Одновременно оценивается и скорость абсорбции глюкозы из диализата. Она рассчитывается как отношение концентрации глюкозы в диализном растворе в конце стандартного периода его экспозиции (D_t) к ее исходной концентрации (D_0). В качестве маркёра перитонеального транспорта в рутинной клинической практике используют D/P креатинина ($D/P_{кр}$). Но могут определяться концентрации и других веществ с разной молекулярной массой, например натрия, мочевины, витамина B_{12} и др.

Важным показателем PET является УФ, которая определяется как разница между объемами введенного в брюшную полость ДР и дренированного диализата. На основе анализа результатов этого теста транспортные характеристики брюшины разделяют на пять типов:

- высокий [$D/P_{кр}$ 0,82–1,03; УФ (–) 470–35 мл];
- средневысокий ($D/P_{кр}$ 0,66–0,81; УФ 35–320 мл);
- средний ($D/P_{кр}$ 0,65; УФ 320 мл);
- средненизкий ($D/P_{кр}$ 0,5–0,64; УФ 320–600 мл);
- низкий ($D/P_{кр}$ 0,34–0,49; УФ 600–1276 мл).

В ряде исследований было продемонстрировано, что для большинства больных ХПН характерны средние показатели проницаемости брюшины (средненизкий и средневысокий типы). Примерно 16% пациентов относятся к так называемым высоким транспортерам и 15–16% – к низким транспортерам.

Для проведения ПД в брюшную полость больного имплантируют специальный катетер. Выбор того или иного типа катетера определяется обычно предпочтениями врачей, практикующих в каждом конкретном диализном центре. Более чем у 50% больных применяют спиральные или прямые катетеры Tenckhoff.

К настоящему времени разработано несколько *методик имплантации катетеров* для проведения ПД у больных тХПН. Наиболее часто (70–75%) используется так называемая хирургическая имплантация. Реже прибегают к лапароскопической имплантации или установке катетера вслепую через специальный троакар (методика Tenckhoff) или по проводнику (методика Seldinger).

Обычно использование катетера стараются отложить на 2–4 нед. Однако, при необходимости, ПД можно начать уже через несколько часов после операции. При раннем начале нужно

обеспечить максимальное ограничение дв
пациента. В положении лежа на спине вводя
(для взрослого — 500–1000 мл) ДР, постепе
вый объем до требуемого (2000–2500 мл).

Абсолютное большинство современных
ставляют собой сдвоенные пластиковые конт
и с ДР), соединительные (передающие) ма
тельные устройства: трубки, адаптеры (ко
теров, одноразовые запирающие колпачки.
риалы, используемые для изготовления к
прозрачные и пластичные, устойчивы к го
(до 121 °С), полностью инертны и обладают
ницаемостью для воды и газов.

Диализирующие растворы, используемые
в клинической практике ПД, можно разде
стандартные и ДР с альтернативными осм
ми или буферами. Стандартные представля
глюкозы разной концентрации с добавле
в физиологических концентрациях и лакт
стандартных коммерческих ДР для ПД след

- натрий 130–137 ммоль/л;
- калий 0–2 ммоль/л;
- кальций 1,00–1,75 ммоль/л;
- магний 0,25–0,75 ммоль/л;
- хлорид 95–107 ммоль/л;
- глюкоза 13,6–22,7–38,6 г/дл;
- лактат 32–40 ммоль/л;
- осмолярность 344–511 мОсм/л.

Все ДР достаточно кислые (pH 5,2–5,5
для уменьшения образования ПДГ в процес

Глюкоза остается наиболее широко ис
тическим агентом для ДР. Ее преимущество
стоимости и в том, что она создает хорошо
при разных концентрациях относительно уп
зию и УФ. Однако глюкоза не идеальное осм
вещество для ПД. Благодаря низкой молекул
случаев значительные ее количества абсорб
ной полости. При этом обнаруживается т
между концентрацией глюкозы в ДР и ее абс
количество глюкозы, поступающее с раств
рассчитано по уравнению:

$$G_п=[11,3\times(G)10,9\times V],$$

где $G_п$ — количество поступающей глюкозы в
средняя концентрация глюкозы в ДР; V — объ
за сутки.

Считается, что из брюшной полости абсорбируется до 60–80% общего количества глюкозы, поступающего с ДР. Такой уровень абсорбции приводит к местным изменениям (на уровне брюшины) и оказывает неблагоприятное системное действие.

В настоящее время в практике ПД помимо глюкозы используются *альтернативные осмотические агенты*: аминокислоты и полимеры глюкозы. Доступен коммерческий 1,1% раствор смеси аминокислот (главным образом незаменимых). Предполагаемая некоторое время назад возможность частичной коррекции БЭН у больных на ПД за счет абсорбции аминокислот из брюшной полости при использовании этого ДР пока не нашла своего убедительного подтверждения. Тем не менее в современных рекомендациях подчеркивается, что одним из серьезных преимуществ режимов ПД, включающих ДР с аминокислотами, является уменьшение глюкозной нагрузки, и это рассматривается как прогностический благоприятный фактор. Однако необходимо отметить, что частое применение ДР с аминокислотами приводит к значимому повышению уровня мочевины и снижению бикарбонатов в плазме крови, поэтому их нельзя использовать чаще чем 1 раз в сутки.

Еще одним ДР с альтернативным осмотическим агентом является раствор с полимером глюкозы — *икодекстрин* (icodextrin, от греч. *icosa* — двадцать) — вещество с большой молекулярной массой (16 800 Да), обеспечивающее УФ за счет высокого коллоидного градиента. Икодекстрин не оказывает влияния на диффузионный транспорт низкомолекулярных растворенных веществ, но обеспечивает высокий (относительно медленный — не через систему аквапоринов) конвективный поток. Он мало диффундирует через ПМ, и при длительной экспозиции (8–15 ч) всасывается (главным образом за счет лимфатической абсорбции) только 10–20% его введенного объема. Таким образом, этот раствор способен поддерживать продолжительную УФ у пациентов с большой площадью сосудистой поверхности брюшины, во время перитонитов или при многолетнем лечении ПД, у пациентов с тяжелой несостоятельностью УФ, развивающейся вследствие функциональной недостаточности ПМ. Доступный в настоящее время коммерческий ДР с 7,5% икодекстрином изоосмолярен и содержит незначительное количество ПДГ. При 10–12-часовой экспозиции он обеспечивает УФ, сопоставимую с таковой при использовании 3,86–4,25% раствора глюкозы. Дополнительным преимуществом икодекстрина является и значительное увеличение клиренса веществ с более крупной молекулярной массой, напри-

мер β_2-микроглобулина, что может играть определенную роль в коррекции уремической интоксикации.

Раствор 7,5% икодекстрина допустимо использовать не более 1 раза в сутки. В противном случае существует риск избыточного накопления мальтозы во внеклеточном объеме, что, возможно, является одной из причин снижения натрия плазмы (на 1,5–2,0 ммоль/л), которое описано при регулярном применении этого ДР. Его использование может также привести к ложноповышенным уровням глюкозы плазмы крови при применении гидрогеназных методов контроля гликемии, а также к занижению уровня амилазы плазмы крови из-за взаимодействия с субстратом, используемым для измерения ее активности.

Буферная система ДР предназначена для коррекции метаболического ацидоза в условиях уремии. Современные коммерческие растворы содержат или 32–40 ммоль/л лактата, или 34 ммоль/л чистого бикарбоната, или смесь бикарбоната (25 ммоль/л) и лактата (15 ммоль/л). При использовании растворов с содержанием лактата 35 ммоль/л у большинства больных часто выявлялась умеренная или легкая степень ацидоза, поэтому в современных стандартных ДР уровень лактата обычно повышен до 40 ммоль/л, хотя они и остаются достаточно кислыми (pH 5,5). Растворы с более физиологичным буфером — бикарбонатом (в концентрации 34 ммоль/л) или комбинированные со смесью бикарбоната (25 ммоль/л) и лактата (15 ммоль/л) — имеют нормальный уровень кислотности и значительно лучше обеспечивают коррекцию ацидоза, чем ДР, содержащие только лактат.

Исследованию проблемы биосовместимости ДР уделяется большое внимание. Очевидно, что использование так называемых новых растворов (с бикарбонатом, аминокислотами или полимерами глюкозы) весьма перспективно и их следует рассматривать как ДР выбора. Однако их широкое применение в клинической практике ПД довольно часто лимитировано экономическими причинами. Считается целесообразным у каждого больного сочетать разные виды альтернативных ДР или использовать различные комбинации новых и стандартных растворов с целью минимизации неблагоприятного воздействия последних и достижения максимальной эффективности ПД.

В настоящее время применяют две *методики ПД*: постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) и различные варианты автоматизированного перитонеального диализа (АПД). Любой вариант ПД должен выполняться с тщательным соблюдением мер асептики и антисептики и в соответствии с рекомендациями производителя конкретной системы.

Проведение процедуры обмена при использовании систем разных производителей несколько различается в деталях, но основные ее этапы выполняются по единой схеме. Общим принципом ПАПД является проведение, обычно ежедневно, нескольких обменов ДР в день (для взрослого пациента, как правило, 4–5 обменов). Экспозиция раствора в брюшной полости составляет 4–6 ч в течение дня и 8–10 ч ночью. Программа ПАПД (разовый и суточный объемы ДР, кратность их введения, время экспозиции и типы растворов) составляется индивидуально, с учетом поверхности тела, остаточной функции почек, транспортных характеристик ПМ и степени гидратации пациента. Основной задачей при составлении программы является обеспечение адекватной дозы ПД для достижения рекомендуемых диализных индексов и достаточной УФ.

Методика АПД подразумевает использование специальных систем и аппаратов (циклеров) для проведения процедур по ночам или, при необходимости, круглосуточно. Системы для АПД представляют собой набор магистралей, соединенных со специальной кассетой и между собой. Современные аппараты для АПД компактны и просты в управлении. Принцип их работы основан на создании разницы в давлении воздуха между различными частями системы. Благодаря этому возможно управляемое дренирование диализата и поступление ДР в брюшную полость. Весь процесс осуществляется по заранее заданной программе и контролируется встроенным процессором.

Показания для АПД определяются индивидуально. Выбор в пользу этого вида лечения часто делается с целью достижения адекватных клиренсов и УФ у больных с большой поверхностью тела и крайне низкой остаточной функцией почек или анурией и у больных с высокими транспортными характеристиками ПМ. Очевидно, что АПД при ночных режимах лечения обеспечивает лучшее (по сравнению с ПАПД или ГД) качество жизни диализных больных.

Выбор метода диализа при тХПН определяется целым рядом медицинских факторов (непосредственно медицинские показания), а также некоторыми демографическими и психологическими или социальными аспектами. Абсолютным показанием для проведения ПД является отсутствие возможности формирования безопасного сосудистого доступа. Тяжелая сердечная недостаточность, рефрактерная к медикаментозной терапии, как правило, ассоциируется с серьезной гемодинамической нестабильностью во время сеанса ГД. У таких пациентов часто не удается достичь адекватной УФ при лечении ГД из-за выраженной гипотензии, в то время как ПД за счет значительно более медленного удаления воды не приводит к значимым пере-

граммы лечения (разовый и суточный объемы ДР, кратность его введения). Индекс Kt/V_{ur} должен оцениваться за неделю, так же как и при расчете ренального Kt/V_{ur}. Для оценки дозы ПД используют суммарный показатель общего клиренса мочевины (t – время контакта раствора с ПМ): почечный и обеспеченный ПМ, соотнесенный к общему объему воды в организме (пространство распределения мочевины). Таким образом, расчет выполняется по следующей методике: сначала определяют клиренс мочевины К (в мл/мин или л/ч):

$$K=U_{ur}\times Д/P_{ur}+D_{ur}\times V_d/P_{ur},$$

где U_{ur} – концентрация мочевины в моче; P_{ur} – концентрация мочевины в плазме крови; D_{ur} – концентрация мочевины в диализате; Д – диурез, мл/мин или л/ч; V_d – скорость образования диализата, мл/мин или л/ч.

Затем вычисляют объем распределения мочевины V (60% массы тела у мужчин и 55% – у женщин или по формуле Watson):

Мужчины: V=2,447+0,3362×масса+0,1074×рост
0,09516×возраст (годы).

Женщины: V=–2,097+0,2466×масса+0,1069×рост.

Общий C_{cr} (в мл/мин или л/ч) рассчитывают как сумму почечного и перитонеального клиренсов, отнесенных (нормализованных) к стандартной поверхности тела, и измеряется в литрах в неделю:

$$C_{cr} = (U_{cr}\times Д/P_{cr}+D_{cr}\times V_d/P_{cr})\times 1{,}73/BSA,$$

где U_{cr} – концентрация креатинина в моче; P_{cr} – концентрация креатинина в плазме крови; D_{cr} – концентрация креатинина в диализате; Д – диурез, мл/мин или л/ч; V_d – скорость образования диализата, мл/мин или л/ч; BSA – поверхность тела больного, м².

Современные рекомендации по адекватности ПД определяют как минимально достаточные следующие *значения показателей диализных индексов* для больных с анурией: общий $Kt/V_{ur} \geqslant 1{,}7$ в неделю, перитонеальный $C_{cr} \geqslant 45$ л/1,73 м² в неделю, УФ ⩾1 л/сут.

Выживаемость больных на ПД, по результатам большинства исследований, не уступает таковой в условиях ГД. При этом многие авторы отмечают более низкий относительный риск смерти пациентов ПД в первые годы лечения. В значительной мере это объясняется тем, что при ПД остаточная функция почек (ОФП) сохраняется в течение более длительного време-

ни, чем при ГД. А сохранность ОФП означа
ность эндокринных функций почки, но, гл
контроль водного баланса. Однако по мере
ности диализной терапии функция почек н
и это является одним из двух главных м
жидкости и развития гипергидратации у
временном ПД.

Выживаемость методики ПД значител
ваемости методики ГД: по данным бо
по истечении 5 лет она составляет от 5(
в структуре причин перевода больных с П
литературы, лидируют диализные перитон
ПД. Последняя проявляется обычно нараст
ции и уремической интоксикации с прогре
по данным литературы, фиксируется не м
больных уже спустя несколько лет после на
объясняют действием двух основных факт
и неизбежным снижением остаточной фу
грессирующей функциональной недостаточ

Совершенствование соединительных
в последние два десятилетия позволило з
риск развития *диализных перитонитов*. Те
этого осложнения до настоящего времен
довольно высокой и составляет в среднем
пациенто-месяцев. Считается, что конта
полости микрофлорой в 70–75% случае
перитонитов происходит во время проведе
(так называемый интраламинарный путь
При этом самым распространенным эти
том является грамположительная аутофло
предполагается трансмуральный путь (че
брюшной полости при их воспалительн
Этот вариант инфицирования не исключа
рами и сопровождается контаминацией
ми микроорганизмами и грибковой флор
брюшной полости такой флорой может
ходящим путем, а именно при воспалите
ческих заболеваниях. Описаны диализные
развивающиеся вследствие экстраабдомина
ных процессов (условно-гематогенный пут
В этих случаях выявляется та же микрофл
ном очаге инфекции. И наконец, причин
туннельная инфекция (периламинарный п
Такие перитониты вызываются как грамп
и грамотрицательной или грибковой флор

При использовании адекватных антибактериальных режимов и соблюдении разработанных протоколов лечения в подавляющем большинстве случаев ДП быстро регрессирует, что позволяет успешно продолжать ПД. Тем не менее многократные повторные эпизоды ДП, возникающие из несанируемого очага инфекции (как правило, назальной области) или постоянного реинфицирования могут стать поводом для прекращения ПД.

Технические осложнения занимают относительно небольшую долю в структуре причин перевода больных с ПД на ГД, и эту группу осложнений можно разделить на две подгруппы: связанные с катетером для ПД или его имплантацией (интраоперационные) и обусловленные высоким интраперитонеальным давлением.

Функциональная недостаточность ПМ является вторым после регрессии ОФП механизмом ретенции жидкости и прогрессирующей гипергидратации у пациентов на ПД и проявляется в основном снижением УФ, составляя около трети в структуре причин прекращения ПД. Это осложнение может развиваться как результат изменения биологии ПМ под влиянием ДП, но главным образом его объясняют длительным воздействием нефизиологичных ДР. Повреждающий эффект при этом оказывают низкий pH и гиперосмолярность раствора, высокое содержание в нем глюкозы, присутствие лактата и ПДГ. Последние, наряду с непосредственным отрицательным действием на ПМ, являются также локальными промоуторами избыточного образования в брюшине конечных продуктов гликозилирования, которые играют важнейшую роль в механизме утраты ультрафильтрации при ПД. Последняя, по современным представлениям, может быть обусловлена четырьмя причинами: нарушением трансцеллюлярного транспорта воды (возможно, в связи с гликированием аквапорина 1 или уменьшением его количества), быстрым вымыванием (рассеиванием) КГ вследствие повышения транспортных свойств брюшины (обусловлено увеличением поверхности сосудов, через которые осуществляются процессы обмена), нарушением осмотического транспорта всех веществ, избыточной лимфатической абсорбцией жидкости.

Общепризнано, что ПД, при относительно низкой выживаемости методики, имеет ряд существенных достоинств. Главными из них являются более продолжительный срок сохранности ОФП, отсутствие проблем сосудистого доступа, снижение вероятности инфицирования вирусами гепатита. Сообщается также о снижении у ПД-пациентов риска отсроченной функции почечного трансплантата. Эти достоинства ПД в совокупности с неуклонно возрастающей потребностью в диализе явились

предпосылками для создания концепции т
рированного подхода к ЗПТ при тХПН.
в оптимальной комбинации разных вид
зованием достоинств каждого метода та
продлить жизнь пациента. В частности,
еще относительно сохранна, оптимальны
(при отсутствии противопоказаний) при
ТП. При отсутствии возможности ТП н
методом выбора должен быть домашний
пока единственно реально возможным до
как домашний ГД значительно лимитиро
и организационными причинами. Иначе
рассматривать для большинства больных
линии, которая после относительно непро
да должна сменяться ТП. Если последняя
снижения эффективности ПД пациент м
на лечение ГД. В то же время пациенты, д
ГД, при объективном отсутствии возможно
могут перейти на лечение ПД, а реципиенты
ции трансплантата должны возобновить ге

Преимущества такого интегрированного
му использования разных видов ЗПТ с пр
первого вида подтверждаются практичес
стрирующим возможность значительного
больных с тХПН.

19.3. Трансплантация почки

Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким

Трансплантация почки является в на
ственным радикальным методом лечени
от диализа ТП полностью устраняет все
спечивая тем самым максимальные качес
ность жизни, что в совокупности с социал
преимуществами делает ее методом выбор

К настоящему времени ТП стала рути
кального лечения тХПН. В мире ежегодн
30 тыс. трансплантаций почки, и в больш
Европы и Северной Америки их инте
28–48 операций в год в пересчете на 1 мл
жизнь более чем 500 тыс. человек, что с
числа больных тХПН, получавших замес
терапию (ЗПТ), обеспечивалась функцио
тированной почкой. В нашей стране чис
генной почки достигло к 2011 г. примерн
22% общего числа больных, обеспеченны

Результаты ТП за последние три десятилетия претерпели значительные изменения. В особенности это относится к однолетней выживаемости трансплантатов, которая, благодаря снижению частоты острого отторжения и совершенствованию как иммуносупрессии, так и противоинфекционной терапии, возросла с 65% в 1978–1984 гг. до 90% в 1995–2000 гг., а в настоящее время даже превысила и этот уровень, достигнув 96% при ТП от HLA-идентичного сиблинга, 92% — если почка пересаживается от родителя или от живого неродственного донора, но только 87% — при использовании трупной донорской почки. В то же время отдаленная выживаемость трансплантатов изменилась в меньшей степени, и в основном ее улучшение относится к случаям бескризового течения посттрансплантационного периода или к результатам повторных трансплантаций. Если 5-летняя выживаемость реципиентов аллогенной трупной почки достигает 90% и более, то для трансплантатов она составляет около 80%, и доля их потерь к 10–15 годам после ТП возрастает почти до 40–50%. Правда, период полужизни трансплантата, наиболее надежно оценивающий именно отдаленные результаты ТП (срок, в течение которого функционируют 50% из числа донорских органов, переживших первый год после операции), за последние годы увеличился примерно в 2 раза (с 1988 по 1996 г. для почки от живого донора — с 16,9 до 35,9 года, для трупного трансплантата — с 11 до 19,5 года), тем не менее его прирост все еще остается неудовлетворяющим потребности ТП.

Факторы, влияющие на продолжительность функции пересаженной почки

Степень гистосовместимости является бесспорным фактором, влияющим на результаты любой ТП. Так, 5-летняя выживаемость 34 729 первичных трансплантатов трупной почки (операции 1995–2001 гг.) с использованием всех классов современных иммуносупрессантов составила 76% при полном совпадении по всем антигенам гистосовместимости HLA-A+B+DR, но 69–70% — при несовпадении по 2–4 антигенам и 65% — при их полном несовпадении. К 20-летнему сроку после ТП выживаемость трансплантатов снижалась по мере возрастания степени гистонесовместимости с 37% при полном совпадении по всем антигенам до 21% при полном их несовпадении. Период полужизни трансплантатов при этом сократился с 14,7 до 9,8 года.

Однако влияние гистосовместимости на отдаленные результаты ТП ослабевает с увеличением длительности холодовой ишемии, неизбежно сопряженной с операцией. Так, при полном совпадении по антигенам гистосовместимости или несовпаде-

нии только по одному из них и минимальном сроке ишемии (до 6 ч) 3-летняя выживаемость пересаженной трупной почки составила 83%, но она была ниже почти на 20% (около 64%) при увеличении числа несовпадений до 5–6. В то же время при более продолжительной холодовой ишемии (медиана 15 ч) эти различия менее разительны и составляют около 10%.

Другим важнейшим фактором, определяющим судьбу почечного трансплантата, является биологическое состояние донорского органа, в частности тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения, исходом которого может быть утрата значительной части массы действующих нефронов (МДН), что неизбежно инициирует процессы последующего нефросклероза. Действие этого фактора демонстративно при сравнении выживаемости почки, пересаженной от живого донора, когда период ишемии минимален, и трупного трансплантата, которой подвергается более тяжелому ишемическому воздействию. Так, при сопоставимой гистосовместимости годичная выживаемость родственного трансплантата и органа от живого неродственного донора примерно одинакова и приблизительно на 15% превышает таковую при пересадке почки от трупа. К 5 годам после ТП выживаемость почки, трансплантированной от совместимого по одному гаплотипу родственника или от живого неродственного донора, практически не различается (81 и 80% соответственно), но при использовании трупного донора она снижается до 63–70%. Через 10 лет после ТП эти различия еще более разительны и выживаемость трансплантата составляет соответственно 53, 55 и 39%. Период полужизни трансплантата достигает максимума и равен 23,6–29,4 года при ТП от HLA-идентичного сиблинга, около 18 лет — при пересадке почки как от родственника, совместимого по одному гаплотипу, так и от живого неродственного донора, и только 8,6–10,2 года — при использовании трупного донора.

Ключевыми факторами, также определяющими отдаленные результаты ТП, являются адекватность иммуносупрессии (см. ниже), соответствие МДН донорского органа метаболическим потребностям реципиента и связанные с этим пол, возраст и раса донора и реципиента, а также так называемый эффект центра, определяемый совокупностью практики и опыта конкретного центра трансплантации.

Результаты ТП в известной мере зависят также и от причины смерти донора: при использовании органа от донора, умершего от инсульта, выживаемость пересаженной почки ниже среднего показателя для трупной трансплантации в целом и составляет 79% через 1 год и 69% через 5 лет против 84 и 76% соответственно.

Имеют значение также факт первичной или повторной операции, с чем сопряжен уровень пресенсибилизации реципиента, и уровень его реабилитации к моменту ТП. Уровень пресенсибилизации реципиента определяет и краткосрочные результаты ТП, которые тем хуже, чем выше уровень предсуществующих (панель-реактивных) антител.

Показания и подготовка к трансплантации почки

ТП принципиально показана больным тХПН, в том числе больным групп повышенного риска. Исключение составляют больные в активной стадии онкологических заболеваний и системных инфекций (в частности, инкурабельные или нелеченые), а также больные с тяжелой сердечно-сосудистой, дыхательной или печеночной недостаточностью или с другими заболеваниями, при которых предполагаемая продолжительность жизни не превышает 2 лет. Последнее ограничение, по мнению ряда авторов, должно быть сокращено до 1 года. ТП не рекомендуется также при тяжелом распространенном атеросклерозе, она противопоказана при тяжелых психических расстройствах и некомплаентности пациента.

ТП не выполняется при положительной перекрестной лимфоцитарной пробе. До недавнего времени противопоказанием к ТП считалась и несовместимость с донором по группе крови АВО, но в последние годы предложены методики, преодолевающие это препятствие (см. специальные руководства).

При *подготовке пациента к ТП* наряду со специальными тестами по подбору трансплантата должно быть проведено общемедицинское обследование с оценкой как соматического, так и психического статуса. Обязательно выполняют рентгеновское исследование грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастродуоденоскопию. Объектом специального внимания является состояние сердечно-сосудистой системы. При подозрении на ИБС или сердечную недостаточность рекомендуется неинвазивное скрининг-обследование и при его положительных результатах — коронарография, а при показаниях — и реваскуляризация миокарда. Последняя предпочтительна до ТП, ибо это позволяет избежать дополнительных посттрансплантационных рисков.

Потенциальный реципиент должен быть специально обследован на предмет скрытых очагов инфекции, признаки которой должны отсутствовать в течение, по крайней мере, 1 мес до ТП. У больных, получающих ПД, должны быть полностью исключены инфицирование в месте стояния перитонеального катетера и перитонит. Интервал между их излечением и ТП должен составлять не менее 6 нед. При анамнестических указа-

ниях на туберкулез в ряде центров практ
ское применение изониазида, по крайне
Специальное обследование должно быть
инфицирования вирусами гепатита В и
в специальных руководствах по трансплан

При ожидании трупной трансп
обследование на предмет онкологическ
мендуется повторять с интервалами 6
с рекомендациями Европейского и Ам
трансплантологов продолжительность п
рации по поводу злокачественного но
должна составлять по меньшей мере 2
руководства по трансплантации).

Консультации эндокринолога и офта
при подготовке к трансплантации больны
Консультация уролога необходима у м
По показаниям проводится подробное у
вание. В большинстве случаев пузырно-
люкса необходима билатеральная или
уретерэктомия. Нефрэктомия показана
когда без этого вмешательства невозмож
нение инфекции мочевых путей. При пол
о нефрэктомии решается индивидуально.

Предтрансплантационное обследовани
зательное уточнение диагноза основного
ента, ставшего причиной тХПН. Это от
к случаям нефропатий, обусловленных вр
ческими дефектами. Исключаются аГУС
салурия I типа, когда успешная ТП возмо
ветствующей подготовке и/или сопутству
печени. Синдром Альпорта не являетс
к ТП, хотя и чреват развитием анти-ГБМ
прекращением функции трансплантата,
ется весьма редко (в 2–3% случаев).

Системные васкулиты и СКВ не явля
нием к ТП, хотя и могут рецидивироват
главу «Болезни трансплантированной по
Гудпасчера ТП может выполняться после
ния больного и не ранее чем через 6 ме
из крови антител к базальной мембране к

Амилоидоз не является противопока
риск смерти таких больных после операци
ность к концу 1-го года может достигать 4
траренальным отложением амилоида. Пр
с AL-амилоидозом.

Серьезным фактором риска осложнений ТП, в первую очередь кардиоваскулярных, является ожирение.

Аллоиммунный ответ и эффекторные механизмы отторжения

Трансплантация органа или ткани в пределах одного и того же биологического вида от одного его представителя другому, генетически не идентичному, стимулирует иммунный ответ, именуемый аллоиммунным. Он инициируется распознаванием антигена Т-лимфоцитами (аллораспознавание), за чем следует каскад клеточных и молекулярных реакций, конечным итогом которых является деструкция трансплантата.

Различают два клеточных пути распознавания — прямой и непрямой (подробно см. в специальных руководствах). Прямой путь состоит в распознавании $CD4^+$ Т-лимфоцитами реципиента через их Т-клеточный рецептор целых интактных молекул антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (МНС), расположенных на поверхности клеток донорского органа и представляемых антигенпредставляющими клетками (АПК) донора. Последние, однако, в ходе этой реакции погибают, и поэтому процесс прямого распознавания, как полагают, ограничен во времени и вовлечен главным образом в механизм раннего острого клеточного отторжения.

Непрямой путь предполагает Т-клеточное распознавание аллопептидов также через Т-клеточный рецептор, но после их обработки и представления АПК реципиента. Этот механизм не только вовлечен в развитие острого отторжения, но и может также играть доминирующую роль в патобиологии хронического отторжения.

Эндотелиальные клетки донора, образующие барьер между циркулирующей в трансплантате кровью реципиента и тканью донорского органа, также вовлечены в аллоиммунный ответ. Экспрессируя молекулы антигенов I и II класса МНС, они участвуют в прямом распознавании, выступая как АПК и активируя цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$ Т-лимфоциты), которые не только могут непосредственно действовать на эндотелий, но и проходить через эндотелиальный барьер, повреждая паренхиму трансплантата. Эндотелий участвует и в непрямом распознавании, привлекая моноциты реципиента и трансформируя их в высокоэффективные антигенпредставляющие дендритные клетки.

Отторжение трансплантата представляет собой Т-клеточный зависимый процесс, в котором Т-лимфоцитам $CD4^+$ хелперам отводится весьма существенная роль не только в инициации аллоиммунного ответа, но и в его регуляции, а также в реализации эффекторного механизма. Центральным собы-

тием, инициирующим отторжение, является Т-клеточное распознавание аллоантигена на АПК. Во взаимодействие Т-клетки с АПК вовлечено множество молекул (рецепторов) на поверхности Т-лимфоцита, с одной стороны, и их лигандов на АПК – с другой. Антигенная специфичность определяется Т-клеточным рецептором, распознающим специфичные аллоантигенные мишени (см. специальные руководства). Экспрессия молекул на Т-клеточном рецепторе и инициация возникающих при этом внутриклеточных сигналов зависят от комплекса дополнительных пептидов, именуемых CD3-комплексом. После связывания Т-клеточного рецептора с аллоантигеном Т-клетка активируется и возникает первый сигнал, трансдукция которого происходит через комплекс Т-клеточный рецептор—CD3. Экспрессия Т-клеточного рецепторного комплекса может быть подавлена моноклональными антителами ОКТ3, направленными против CD3, что сопровождается также и глубокой лимфопенией вследствие секвестрации Т-клеток. Действие ОКТ3 на экспрессию Т-клеточного рецептора обратимо, и после прекращения его введения экспрессия комплекса Т-клеточный рецептор—CD3 восстанавливается.

Для полной активации Т-клеток необходимы три сигнала, первый из которых, как описано выше, возникает в результате взаимодействия Т-клеточного рецептора с МНС-пептидным комплексом на АПК. Этот сигнал должен быть подкреплен двумя другими, синергичными сигналами. Второй сигнал – костимулирующий и зависит от одного или более дополнительных взаимодействий рецептор–лиганд на Т-клетках и АПК. Из них важнейшими признаются CD28-B7 и CD154–CD40, блокада которых позволяет регулировать как аутоиммунный, так и аллоиммунный ответы. Результатом первого и второго сигналов является продукция целого ряда цитокинов, участвующих в аллоиммунном ответе, важнейшим из которых является ИЛ-2. Третий сигнал – пролиферативный, индуцируется взаимодействием ИЛ-2 с его рецептором на поверхности Т-лимфоцита, что и стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов.

Активированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины и хемокины, являющиеся медиаторами различных эффекторных путей аллоиммунного ответа. При этом сенсибилизированные $CD4^+$ Т-клетки могут как способствовать продукции аллоантител, так и обеспечивать хелперные сигналы, необходимые для индукции $CD8^+$ цитотоксических лимфоцитов (CTL), и оба эти пути далее завершаются повреждением трансплантата.

В-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности клонально-ограниченные антигенспецифичные рецепторы, связывание которых со специфическими антигенами в присутствии

растворимых хелперных факторов (ИЛ-4, -6, -8 и др.) приводит к активации В-клеток, их дифференциации и превращению в плазматические клетки, секретирующие антигенспецифичные антитела. Последние, в свою очередь, могут связывать алло-антигены и индуцировать с участием системы комплемента или по механизму прямой антителозависимой цитотоксичности повреждение трансплантата. Предсуществующие HLA-антитела класса I и (иногда) антиэндотелиальные антитела играют важную роль в механизме сверхострого отторжения и ускоренного сосудистого отторжения у пресенсибилизированных реципиентов. Аллоантитела участвуют также в развитии хронического отторжения и ряда случаев острого отторжения (см. специальные руководства).

С патофизиологической точки зрения отторжение означает развитие в трансплантате воспаления, в механизме которого участвуют как клеточный, так и гуморальный компоненты аллоиммунного ответа (см. главу «Болезни трансплантированной почки).

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки

Иммуносупрессия (ИСП) после ТП направлена на подавление аллоиммунного ответа. Задачей идеальной ИСП является эффективная профилактика отторжения при минимизации побочных эффектов и инфекционных осложнений. В настоящее время это обеспечивается комбинацией минимальных, но достаточных доз отдельных классов иммуносупрессантов, обладающих синергизмом действия или дополняющих/усиливающих иммуносупрессивный эффект друг друга, что, с одной стороны, адекватно подавляет аллоиммунный ответ, а с другой стороны, позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, как правило, дозозависимых.

Место каждого из современных иммуносупрессантов с учетом их клеточных мишеней и взаимодополняющего влияния может быть представлено следующим образом: ГК вызывают генерализованный противовоспалительный эффект и, действуя на АПК, нарушают представление антигена. Первый сигнал может быть прерван анти-CD3-моноклональными антителами (ортоклон, ОКТ3), и далее он угнетается ингибиторами кальциневрина (циклоспорином или такролимусом), что приводит к подавлению продукции ряда цитокинов, и прежде всего ИЛ-2. Второй сигнал (костимулирующий) может быть ингибирован моноклональными антителами, блокирующими взаимодействие CD28-B7 (белатасепт®). Белатасепт®, хотя и успешно прошел клинические испытания, в клинической нефротран-

сплантологии пока не нашел широкого применения. Анти-CD25-моноклональные антитела [базиликсимаб (симулект*) и даклизумаб (зенапакс*)] направлены против рецептора ИЛ-2 и, таким образом, блокируют ИЛ-2-опосредованный ответ Т-лимфоцита, что дополняет ослабление продукции ИЛ-2, обусловленное ингибицией первого и второго сигналов. Наконец, ингибиторы пролиферативного сигнала (иПС) — сиролимус и эверолимус — прерывают трансдукцию сигнального каскада активации и пролиферации Т-клеток, а антипролиферативные агенты (микофенолата мофетил, азатиоприн) тормозят пролиферацию уже на более поздней стадии, ингибируя необходимый для этого процесса синтез нуклеозидов.

Иммуносупрессивные препараты

Глюкокортикоиды реализуют основной иммуносупрессивный эффект через ингибицию экспрессии цитокинов (ИЛ-1, -2, -3 и -6, ФНО-α и интерферона γ), а также неспецифический иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты. Они используются как для индукционной, так и для поддерживающей ИСП. Побочные действия ГК хорошо известны и часто весьма серьезны, что диктует необходимость ГК-сберегающих режимов ИСП.

Азатиоприн (имуран*) — антиметаболит, имидазольное производное 6-меркаптопурина, который ингибирует синтез пуриновых нуклеотидов и тем самым пролиферацию Т-лимфоцитов. Доза препарата составляет обычно 1,0–1,5–2,0 мг/кг в сутки. Серьезным недостатком азатиоприна является неселективность эффекта. Основной побочный эффект — лейкопения и тромбоцитопения — обратим при снижении дозы или временной отмене препарата. Редко, при применении высоких доз, возможен гепатотоксический эффект. Описаны также панкреатит, выпадение волос. При назначении аллопуринола следует иметь в виду, что последний, ингибируя фермент ксантиноксидазу, может повышать токсичность азатиоприна. Поэтому одновременное применение обоих препаратов должно тщательно мониторироваться и при этом доза аллопуринола должна быть снижена на 25–50%.

Препараты микофеноловой кислоты, как и азатиоприн, являются антиметаболитами, но, в отличие от него, селективно ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов. В основе селективности их эффекта лежит обратимая ингибиция фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к обратимой блокаде основного пути (*de novo*) синтеза в лимфоцитах гуанозиновых нуклеотидов.

Микофенолаты представлены в настоящее время микофенолата мофетилом и микофенолатом натрия (майфортик*), действующим веществом каждого из которых является микофеноловая кислота. Различия состоят лишь в том, что микофенолата мофетил является морфолиновым эфиром микофеноловой кислоты (пролекарство), из которого она быстро высвобождается после приема внутрь, а майфортик* представляет собой натриевую соль этой кислоты в кишечнорастворимой оболочке. С учетом эквимолярности содержания микофеноловой кислоты эффективная суточная доза составляет для микофенолата мофетила 2 г, для майфортика* — 1,44 г.

Селективность эффекта микофенолатов, однако, неабсолютна, что связано с присутствием пути *de novo* синтеза гуанозиновых нуклеотидов не только в лимфоцитах, но и в разной степени в других клетках организма, в частности в других клетках крови. Поэтому микофенолаты могут вызывать также анемию и лейкопению (примерно у 55% больных).

Другим серьезным побочным действием микофенолатов являются гастроинтестинальные нарушения. Они обусловлены двумя причинами: их иммунодепрессивным эффектом, активацией патогенной микрофлоры кишечника (возможно, и при действии других иммуносупрессантов) и локальным энтероцитотоксическим эффектом микофеноловой кислоты, высвобождаемой в желудке и верхних отделах кишечника. Как следствие возможны разные по характеру и тяжести поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — от легких диспептических явлений до тяжелой диареи и эрозивно-язвенного процесса. Это нередко побуждает к снижению дозы или даже к полной отмене препарата, что, однако, чревато повышением риска отторжения. В отличие от микофенолата мофетила майфортик* как натриевая соль микофеноловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке обеспечивает быструю доставку действующего вещества непосредственно в кишечник с последующим постепенным его высвобождением и поэтому в меньшей степени действует на ЖКТ, по крайней мере, в его верхних отделах.

Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин А является базисным компонентом многих протоколов современной ИСП. Входя в клетку, он связывается с цитоплазматическим рецепторным белком циклофилином, образуя с ним активный комплекс и связывая далее кальций-регулируемый энзим кальциневрин (кальцийактивируемая серин-треонин фосфатаза), что приводит к ингибиции последнего. Блокада кальциневрина прерывает дефосфорилирование

ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов (NF-AT), необходимое для транслокации NF-AT в ядро клетки и стимуляции транскрипции генов, кодирующих продукцию ряда цитокинов (прежде всего ИЛ-2), и, таким образом, блокирует последующую активацию Т-лимфоцита.

Циклоспорин А является препаратом с узким «терапевтическим окном», и при его недостаточной дозировке возрастает риск отторжения, а при избыточной — риск нефротоксичности (см. главу «Болезни трансплантированной почки»). В связи с этим мониторинг терапии циклоспорином А требует строгого контроля его уровня в крови, который может осуществляться по C_0 (концентрация через 12 ч после приема и непосредственно перед приемом очередной дозы) либо по C_2 (уровень через 2 ч после приема). В первые месяцы после ТП оптимальными уровнями C_2 признаются значения в диапазоне 1300–1800 нг/мл (C_0 — примерно 200–250 нг/мл), далее они постепенно снижаются и в сроки от 6 мес до 1 года составляют 1100–900 нг/мл (C_0 примерно 150–180 нг/мл), а по истечении 1 года — около 800 нг/мл (C_0->120–160 нг/мл).

Наиболее точным показателем экспозиции циклоспорина А в организме является площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время (AUC), контроль которой является оптимальным при мониторинге ею иммуносупрессии. Однако классическое определение AUC весьма трудоемко, обременительно для пациента и требует больших затрат. В связи с этим предложено несколько других подходов, среди которых расчет AUC по формуле с использованием лишь нескольких точек фармакокинетической кривой ($C_0 + C_2$, или $C_0 + C_1 + C_3$, или $C_1 + C_2$). По мнению авторов, предпочтителен метод Gaspari, т.е. расчет AUC по формуле: $5{,}189\ C_0 + 1{,}267\ C_1 + 4{,}15\ C_3 + 135{,}1$ и выбор оптимальных значений AUC в фазе поддерживающей ИСП в диапазоне от 3500 до 4500 нг/мл в час, а C_2 — 700–800 нг/мл в час.

Другие побочные эффекты циклоспорина А связаны с ингибицией кальциневрина в неиммунокомпетентных клетках. Следствием последней являются симпатическая активация, вазоконстрикция, АГ. Побочные эффекты циклоспорина А включают также гепато- и нейротоксичность (тремор, нарушения сна и др.), гиперлипидемию, гиперурикемию с развитием вторичной подагры (особенно когда он уже применяется в сочетании с фуросемидом), гирсутизм, гиперплазию десен и некоторые др. Серьезным побочным эффектом является нефротоксичность (см. главу «Болезни трансплантированной почки»).

Такролимус наряду с циклоспорином А также является базисным препаратом современной ИСП. Он обладает таким же,

как и циклоспорин А, основным клеточным механизмом действия. Вступая в клетку и связываясь с цитозольным белком иммунофилином (FK-506-связывающий белок, FKBP-12), он блокирует активацию кальциневрина, ингибируя, таким образом, кальцийзависимую трансдукцию сигнала активации Т-лимфоцита (см. выше).

В то же время такролимус обладает и рядом отличных от циклоспорина А иммуносупрессивных эффектов. Они включают его положительное действие на процессы апоптоза, что уменьшает повреждение трансплантата при отторжении, способность подавлять формирование антидонорских антител, играющих важную роль в патогенезе антителоопосредованного отторжения. Такролимус ингибирует также экспрессию (ИЛ-10), угнетая, таким образом, ИЛ-10-опосредованную инфильтрацию трансплантата цитотоксическими Т-лимфоцитами. Такролимус и циклоспорин А различаются и по эффекту на Р-гликопротеин — белок-транспортер, участвующий в их абсорбции в кишечнике, распределении в организме, метаболизме и экскреции. В терапевтических концентрациях именно циклоспорин, но не такролимус, может индуцировать повышенную экскрецию Р-гликопротеина, что, как полагают, способно приводить к ослаблению иммуносупрессии. Наконец, связываясь с FKBP-52, образующим комплекс с глюкокортикоидным рецептором, такролимус может включать клеточные механизмы, индуцируемые ГК, т.е. иметь ГК-сберегающий эффект.

Особенностью такролимуса является также отличное от циклоспорина А взаимодействие с микофенолатами. В условиях его применения AUC микофеноловой кислоты на 19%, а C_0 — в 2 раза выше, чем при применении циклоспорина А, что явилось основанием для снижения дозы микофеноловой кислоты в протоколах иммуносупрессивной терапии (ИСТ), основанных на такролимусе (разработка микофеноловой кислоты-сберегающих протоколов иммуносупрессивный препарат (ИСП), основанных на такролимусе).

По результатам многочисленных сравнительных клинических исследований, отдаленные результаты ТП в условиях иммуносупрессии циклоспорином А и такролимусом значимо не различаются. В то же время показано, что в условиях такролимуса снижается как частота ГК-резистентного острого отторжения, возникающего в сроки от 3 до 12 мес после ТП, так и риск потери трансплантатов в течение первых 6 мес и 3 лет после ТП. По нашим собственным данным, такролимус значимо удлиняет сроки функционирования трансплантата после позднего острого отторжения, а также при его назначении вместо циклоспорина А у реципиентов с пограничными изменениями.

Такролимус, как и циклоспорин А, является препаратом с «узким терапевтическим окном». Поэтому его применение должно мониторироваться по уровню в крови, при этом используется C_0. Его значения по истечении первых 3 мес после ТП рекомендуется поддерживать в диапазоне 7–9 нг/мл. Оценка экспозиции по AUC для такролимуса не рекомендуется в связи с ее высокой интра- и интериндивидуальной вариабельностью.

Профиль токсичности такролимуса и циклоспорина А в целом принципиально не различается. Как и при действии циклоспорина А, среди побочных эффектов такролимуса лидирует нефротоксичность. Далее следуют нейротоксичность, гиперлипидемия и посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), развитие которого связывают со снижением глюкозоиндуцированной секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Факторами риска ПТСД являются ожирение, наследственная предрасположенность, нарушение толерантности к глюкозе в прошлом, гепатит С, высокие дозы ГК. Характерная для циклоспорина А АГ при применении такролимуса наблюдается реже.

Ингибиторы пролиферативного сигнала

Ингибиторы пролиферативного сигнала, именуемые также как mTOR-ингибиторы (ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих), включают два препарата: сиролимус (рапамун*) и эверолимус (сертикан*).

Рапамун* представляет собой макролид, продуцируемый *Streptomyces hydroscopicus*. Сертикан* является его полусинтетическим дериватом, отличающимся присутствием 2-гидроксиэтиловых групп в положении 40 и более коротким периодом полувыведения (28 против 60 ч), что обеспечивает более быстрое достижение стабильной равновесной концентрации.

Входя в клетку, иПС образуют комплекс с цитоплазматическим белком-иммунофилином FKBP-12, связывая его с mTOR (белок-мишень рапамицина, FK-RAPA-связывающий белок), что приводит к блокаде ряда киназ и, таким образом, к ингибиции факторов, контролирующих переход Т-клетки из фазы G (активации) в фазу S (пролиферации) клеточного цикла. Таким образом, иПС блокируют передачу третьего сигнала, индуцированного взаимодействием ИЛ-2 с его рецептором, и тормозят процессы дальнейшей активации Т-клеток и синтеза ряда протеинов, обеспечивающих инициацию клеточной пролиферации. Наряду с этим они ингибируют, хотя и в меньшей степени, фактор роста фибробластов, фактор стволовых клеток, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), колониестимулирующий фактор. Их механизм действия определяет и уникальные свойства mTOR-ингибиторов угнетать стимулируе-

мую Ca^{+2}-независимыми сигналами пролиферацию не только Т-клеток, но и В-лимфоцитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стенки и фибробластов.

Синергизм действия циклоспорина А (неорала*) и иПС явился основанием для разработки протоколов игибиторов кальциневрина (иКН)-сберегающих режимов иммуносупрессии. Для такролимуса синергизм менее очевиден, и поэтому при комбинации с иПС дозы его хотя и снижаются, но не столь значительно, как при использовании неорала*.

Введение сиролимуса, как правило, начинается с нагрузочной дозы 6 мг/сут, после которой назначается поддерживающая доза 2 мг/сут (в один прием через 4 ч после циклоспорина А). Рекомендуемый C_0 составляет около 9 нг/мл (4,5–14,0 нг/мл). Для сертикана* в качестве стартовой дозы рекомендуется 1,5 мг/сут (по 0,75 мг 2 раза в день), и далее доза корригируется по C_0, поддерживаемого в пределах ≥3–8 нг/мл.

Наиболее частыми побочными токсическими эффектами иПС являются гиперлипидемия, миелотоксичность с возможным развитием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении, протеинурия, отеки, а также замедленное заживление ран и связанное с этим учащение формирования лимфоцеле. Экскреция белка 800 мг/сут является противопоказанием к назначению этих препаратов. Отмечено также затянутое восстановление функции трансплантата после его ишемического и реперфузионного повреждения, что может объясняться замедлением процессов репарации канальцевого аппарата трансплантата. Реже применение этих препаратов может сопровождаться диареей, артралгиями, кожными высыпаниями. К редким осложнениям mTOR-ингибиторов относится пневмонит. Токсические эффекты этих препаратов, как и других иммуносупрессантов, как правило, дозозависимы.

После ТП иПС могут применяться *de novo*, но более популярна в настоящее время конверсия на эти препараты в первые 3–6 мес после операции в составе иКН-сберегающих протоколов ИСП, что направлено на профилактику иКН-индуцированной нефротоксичности. Конверсия не рекомендуется при высоком иммунологическом риске, снижении СКФ до 40 мл/мин и более, выраженном тубулоинтерстициальном склерозе (ТИС), при признаках активности отторжения и/или ТМА. Однако они являются бесспорными препаратами выбора при онкологических осложнениях после ТП.

Блокаторы костимулирующего сигнала предложены для посттрансплантационной иммуносупрессии относительно недавно. Их представителем, как отмечено выше, является белатасепт[7], который нарушает взаимодействие между CD28-B7

(CD80/86) рецепторов АПК и Т-лимфоцитов. Этот препарат аналогичен по своему действию CTLA-4 — молекуле, экспрессируемой активированной Т-клеткой, которая, так же как и CD28, способна связываться с B7-1 (CD80) рецептором на АПК, но, в отличие от CD28, передает сигнал не к развитию, а к прекращению иммунного ответа. В клиническом исследовании III фазы (BENEFIT study) у пациентов после трансплантации почки выживаемость трансплантатов и реципиентов оказалась сходной с таковой при использовании CNI, а СКФ более высокой по сравнению с циклоспорином. Однако в группе белатасепта отмечалась несколько более высокая частота острого отторжения и посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Широкого применения в клинической нефротрансплантологии этот препарат пока не нашел.

Моноклональные антитела — см. ниже.

Протоколы иммуносупрессии (см. в руководствах по ТП).

Весь период ИСП после ТП может быть разделен на два этапа — индукционной и поддерживающей иммуносупрессии.

Индукционная иммуносупрессия охватывает примерно первые 8–12 нед после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. ИСП в этот период направлена на индукцию толерантности к трансплантату, предупреждение и лечение раннего отторжения. С этой целью в настоящее время применяются ГК в виде пред-, интра- и/или посттрансплантационных пульсовых введений 6-метилпреднизолона, антилимфоцитарных антител (атгам*, тимоглобулин*), а также анти-CD25-моноклональных антител к рецептору ИЛ-2 — даклизумаб (зенапакс*) или базиликсимаб (симулект*).

Введение в индукционную ИСП моно- и поликлональных антилимфоцитарных антител способствовало снижению частоты кризов отторжения и заметному повышению годичной выживаемости почечных трансплантатов. Эти препараты, однако, будучи высокоиммуногенными и не обладая должной специфичностью, не могут применяться повторно, а их действие сопровождается перекрестными реакциями с другими клетками и тканями и бывает причиной таких серьезных побочных эффектов, как панцитопения и эндотелит. Действие ОКТ3 сопровождается также синдромом высвобождения цитокинов и часто сопряжено с развитием гриппоподобного синдрома. Сопутствующая этому активация системы комплемента сопровождается транзиторной нейтропенией и секвестрацией нейтрофилов в легких.

Моноклональные антитела зенапакса* и симулекта* направлены против альфа-цепи (CD25) рецептора ИЛ-2, присут-

ствующего только на активированных Т-лимфоцитах, связывание с которой приводит к блокаде на 50–90 дней ИЛ-2-опосредованного сигнала, индуцирующего пролиферацию Т-лимфоцитов. Существенными преимуществами этих препаратов перед антимоцитарным глобулином (АТГ) и ОКТ3 являются селективность эффекта, высокая эффективность для профилактики острого отторжения, отсутствие иммуногенности и других побочных эффектов.

Алемтузумаб (кэмпас*) является моноклональным гуманизированным иммуноглобулином к CD52-рецепторам, экспрессированным на поверхности Т- и В-лимфоцитов и в меньшей степени NK-клеток, моноцитов и макрофагов. Этот препарат утвержден FDA (Federal Drug Administration, США) для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии, однако, учитывая быстрое и глубокое угнетение лимфоцитов, он используется и в трансплантологии для терапии. Благодаря своей способности наряду с деплетирующим действием значительно увеличивать число CD4 + CD25 + $Foxp^3$ + регуляторных Т-клеток алемтузумаб рассматривается также как препарат, потенциально способствующий развитию иммунологической толерантности после АТП. Однако в клинических исследованиях с использованием этого препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с циклоспорином или ингибиторами пролиферативного сигнала это предположение не подтвердилось.

В остальном периоде индукционной ИСП применяются те же препараты, что и для поддерживающей ИСП. Отличия состоят лишь в их дозировках. ГК назначаются в дозах 0,5–1,0 мг/кг в сутки с быстрым последующим снижением. Сразу после ТП назначаются микофенолаты в полной суточной дозе. Неоднозначно решается вопрос о дозах и времени назначения ингибиторов кальциневрина, которые в силу их нефротоксического эффекта могут затягивать период отсроченной функции трансплантата в случаях его тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения. В практике ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова чаще всего используется режим 3-компонентной индукционной ИСП, включающий с первых часов после операции иКН, ГК и микофенолаты. При этом при первично отсроченной функции трансплантата до восстановления функции иКН применяются в сниженной дозировке, а преднизолон — по 1,0–0,8 мг/кг в сутки со снижением дозы до 0,5 мг/кг к концу 1-го месяца. При восстановлении функции трансплантата доза циклоспорина увеличивается до рекомендуемого терапевтического уровня в крови. При немедленной функции трансплантата с первого дня после ТП применяются более высокие дозы иКН и менее высокие дозы ГК (преднизолон до 0,5 мг/кг).

При использовании АТГ или ОКТ3 возрастает опасность цитомегаловирусной инфекции/болезни (см. ниже), в связи с чем рекомендуется профилактическое введение ганцикловира.

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность функционирования трансплантата в организме реципиента при минимизации риска побочных эффектов иммуносупрессантов. Она также может быть разделена на два подпериода — относительно короткий период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно снижаются до минимально достаточных дозы иммуносупрессантов, и период хронической, продолжающейся на протяжении последующего посттрансплантационного срока ИСП, когда ее уровень относительно стабилен и достаточен для предупреждения как отторжения, так посттрансплантационных осложнений.

Современная поддерживающая ИСП в подавляющем большинстве протоколов включает три компонента, и ее базисным препаратом, как правило, является циклоспорин А или такролимус, применяемый в комбинации с ГК и микофенолатами или азатиоприном. В последние годы для поддерживающей ИСП применяются также иПС (см. выше).

В последние годы прослеживается очевидная тенденция к минимизации и даже полной отмене ГК. Хотя это и способствует уменьшению многих осложнений ГК, значимо повышает риск отторжения. Поэтому предпочтительными остаются протоколы, минимизирующие дозу ГК. При стабильной функции трансплантата она снижается к 3-му месяцу до 5,0–7,5 мг/сут и далее составляет 5,0–2,5 мг/сут. В этих условиях, как показали исследования последних лет, частота ряда нарушений метаболизма и АГ не отличается существенно от таковой при бестероидных режимах.

Как отмечено выше, важной тенденцией в современной поддерживающей ИСП стала минимизация доз иКН или даже полный от них отказ, что было продиктовано опасениями хронического нефротоксического эффекта этих препаратов, который до недавнего времени рассматривался как важнейшая причина поздней дисфункции трансплантированной почки. Однако к настоящему времени убедительно доказано, что решающую роль среди причин прекращения функции почечного трансплантата в отдаленные сроки после ТП играет отторжение, а попытки отмены или неадекватного снижения дозы иКН значимо повышают его вероятность. И в настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой иКН должны оставаться базисным компонентом поддерживающей иммуносупрессии и

в ряде случаев могут применяться в сниженных дозах в комбинации с m-TOR-ингибиторами (см. выше).

Таким образом, широкий спектр применяемых в настоящее время в нефротрансплантологии иммуносупрессантов позволяет модулировать ИСП с целью достижения оптимальных результатов в каждом конкретном случае. У реципиентов группы повышенного иммунологического риска либо при активном позднем отторжении предпочтительнее такролимус, а при низком иммунологическом риске и угрозе нефросклероза по неиммунологическим причинам с успехом может применяться также и циклоспорин. При онкологических осложнениях терапией выбора являются иПС в комбинации с минимальными дозами иКН.

Осложнения после трансплантации почки

Осложнения после ТП могут быть разделены на ренальные и экстраренальные. Ренальные осложнения подразделяют на обусловленные действием иммунопатогенетических механизмов и с ними не связанные (подробно рассматриваются в главе «Болезни трансплантированной почки»). В настоящем разделе рассмотрены основные экстраренальные осложнения.

Экстраренальные осложнения

Среди экстраренальных осложнений ТП важнейшую роль играют сердечно-сосудистые, инфекционные и онкологические, которые в ряде случаев могут приобретать фатальное течение и приводят к смерти реципиента с функционирующим трансплантатом, что является одной из двух главных причин отдаленных потерь трансплантированной почки. При этом смерть реципиента вследствие экстраренальных причин составляет 39% потерь 1-го года после операции и возрастает до 48% спустя 4–5 лет.

Сердечно-сосудистые осложнения

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют главную угрозу жизни реципиентов в отдаленные сроки после ТП, и их частота среди реципиентов аллогенной почки в 3–4 раза выше, чем в общей популяции, возрастая по мере удлинения посттрансплантационного периода. По нашим данным, если в течение 1-го года после ТП ССЗ диагностируют примерно у 20%, в интервале между 2-м и 5-м годом — у 47% реципиентов, то в более поздние сроки — примерно у двух третей (60%) всех наблюдаемых к этому сроку реципиентов. Ежегодная кардиоваскулярная летальность среди реципиентов почечного аллотрансплантата в 8–10 раз превышает таковую в сопоставимых

возрастных группах общей популяции, и ее
причин смерти больных с функционирующи
достигает 36–50%.

Кардиоваскулярные патологии после ТП
ГЛЖ и СН. Реже развиваются цереброваск
ния и болезни периферических сосудов.
сочетание ССЗ, так что, по некоторым данны
реципиент с заболеванием периферически
ИБС, а каждый четвертый с коронарной бол
поражение периферических сосудов.

Факторы риска ССЗ после ТП включа
ные, так и непосредственно связанные с ХП
последние дополняют и усугубляют дейст
факторов.

АГ в условиях современной ИСП более
пиентов обусловлена как активацией
новой системы (доминирует при стенозе ар
та), так и ренальной ретенцией натрия в св
МДН, действием ГК и иКН, а также генетиче

ГЛЖ к моменту ТП выявляется более чем
ных, но далее может как персистировать, та
либо, напротив, прогрессировать. Ее частота
мума (30%) к концу 1-го и в течение 2-го год
нарастает, достигая максимума к 6–7-му году
ГЛЖ наблюдается у реципиентов в возрас
имеющих АГ, анемию и функционирующу
фистулу. Имеют значение также длительност
ХПН и диализной терапии, перенесенные т
а также сопутствующая ИБС. Важная роль
ГЛЖ после ТП принадлежит также дисфу
тата и протеинурии, которая, как показали
ния, является независимым фактором не т
вания, но и прогрессирования ГЛЖ после ТП
ГЛЖ констатировано нами в любые сроки п
у половины реципиентов при условии возрас
ствия АГ и анемии, а также стабильной но
трансплантата и экскреции белка не более 3

ИБС – наиболее частое ССЗ после ТП.
приходится от 36 до 53% всех кардиовас
Частота ИБС после ТП в 2–4 раза выше, чем
и составляет 14–20%. При этом преоблад
ИБС *de novo* (по нашим наблюдениям – 11.

Для лечения ИБС после ТП рекомендуют
принятая медикаментозная терапия, но и
ды [предпочтительна чрескожная транслюм

ангиопластика (АП) со стентированием]. Эффективность применения АП у больных с ТП уступает таковой в общей популяции, тем не менее сомнений не вызывает. В наших наблюдениях (более 60 вмешательств, из которых 95% составила АП со стентированием) непосредственный положительный эффект констатирован у всех пациентов, и в целом стойкий клинический эффект на протяжении не менее 12 мес сохраняется у 83% пациентов. Через 10 лет после ТП в группе реципиентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, выживаемость оказалась почти на 30% выше, чем у лечившихся исключительно медикаментозно.

Сердечная недостаточность относится к числу редких, но весьма тяжелых осложнений после ТП. Ее частота возрастает по мере удлинения срока после ТП, и фактором, к ней предрасполагающим, служит сочетание ИБС и ГЛЖ.

Профилактика и лечение ССЗ после ТП полностью соответствует принятым в настоящее время в общей популяции. Особое значение имеют гипотензивная терапия и коррекция гипердислипидемии. Целевыми являются нормальные значения этих параметров.

Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения составляют в структуре причин смерти реципиентов с функционирующим трансплантатом от 15 до 27%. Главным фактором, к ним предрасполагающим, является ИСП, а в ранние сроки после операции дополнительно имеют значение также ряд периоперативных обстоятельств. Дополнительными факторами риска являются пожилой возраст реципиента, ПТСД, нейтропения. Один из важнейших факторов, не только способствующий развитию инфекций, но и усугубляющий их течение, — дисфункция трансплантата.

Инфекционно-воспалительные процессы после ТП имеют весьма разнообразную локализацию, но чаще всего они поражают легкие, мочевую и желудочно-кишечную систему. В ранние сроки после ТП существенное место принадлежит также раневой инфекции. Сепсис в условиях современной иммуносупрессии развивается редко, однако его удельный вес в структуре инфекционной летальности составляет 48%.

Среди возбудителей посттрансплантационных инфекций не только бактерии, но и вирусы, грибы, простейшие, причем важную роль среди них играют оппортунистические инфекции. С точки зрения превалирующей этиологии инфекционного процесса все посттрансплантационное течение условно может быть разделено на три периода: ранний, до 6 нед, и в сроки от 1,5 до 6 мес и более 6 мес после ТП.

прямыми и непрямыми эффектами, не только представляет прямую угрозу жизни реципиента, но и сокращает срок функции трансплантата, индуцируя его прямое вирусное повреждение и отторжение. Она развивается в результате реактивации вируса у реципиентов, бывших до ТП ЦМВ-серопозитивными, или вследствие первичного инфицирования после ТП ранее серонегативных реципиентов. Кроме того, к группе высокого риска относятся больные, получившие повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном или леченные АТГ либо ОКТ3.

Активная ЦМВ-инфекция, о чем свидетельствует виремия, может протекать весьма разнообразно — от вариантов полностью бессимптомных и/или имеющих лишь легкие общие клинические проявления до картины гриппо- или мононуклеозоподобного синдрома с присоединением органных повреждениий (развитие нефрита, гепатита, кардита, энтероколита, ретинита), и в частности непосредственно угрожающего жизни пневмонита. В тяжелых случаях возможно также развитие цереброэнцефалита.

Вызывая системную иммуносупрессию, ЦМВ осложняется бактериальной или грибковой суперинфекцией, которая при ЦМВ-пневмоните является причиной смерти. Одновременно ЦМВ стимулирует экспрессию цитокинов и антигенов гистосовместимости, следствием чего является индукция отторжения и/или вирусопосредованного повреждения трансплантата.

Диагностика ЦМВ-инфекции основана на методах ДНК-диагностики с помощью полимеразной цепной реакции или определении антигена вируса (pp 65) в нейтрофилах крови и клетках бронхоальвеолярного лаважа.

Для *лечения ЦМВ-инфекции* применяют специфический химиотерапевтический препарат ганцикловир, который вводится внутривенно в дозе 10 мг/кг в сутки (при нормальной функции трансплантата) в течение 14–21 дня. При тяжелых формах ЦМВ-болезни рекомендуется снижение или даже перерыв ИСП, целесообразно также применение специфических анти-ЦМВ-иммуноглобулинов. В последние годы широкое распространение получил препарат валганцикловир (вальцит*) для перорального введения, прием которого в дозе 900 мг 1 раз в сутки обеспечивает такую же системную концентрацию ганцикловира, как внутривенное введение ганцикловира по 5 мг/кг два раза в сутки. При этом вальцит* равно эффективен и для профилактики ЦМВ-инфекции, и для ее лечения.

Для *профилактики инфекционных осложнений* в течение 6–12 мес после ТП, а также в периоды усиления ИСП в связи с активным отторжением рекомендуется применение вальцита*

и бисептола*. Последний назначается на 6 мес после операции в дозе 480 мг/сут ежедневно. Профилактическое введение вальцита* требуется во всех случаях повышенного риска (см. специальные руководства).

Онкологические осложнения

Злокачественные новообразования, как правило, возникают в отдаленные сроки после ТП и связаны с длительным применением ИСП. Частота новообразований среди реципиентов аллогенной почки в 3–4 раза превышает таковую в общей популяции и составляет, по разным данным, от 1 до 16% (в среднем 4%). В структуре летальности реципиентов почечного аллотрансплантата в большинстве центров ТП они занимают третье место после ССЗ и инфекций.

После ТП возрастает частота опухолей (в происхождении которых, как полагают, играет роль отрицательное воздействие факторов окружающей среды), таких как рак кожи, губы, шейки матки, злокачественные лимфомы. В то же время частота заболевания раком легкого, простаты, молочной железы, толстой кишки у реципиентов не отличается от таковой в общей популяции.

Саркома Капоши развивается после ТП в 400–1000 раз чаще, чем в общей популяции, и связана с персистированием вируса герпеса 8-го типа. Ее частота существенно снизилась в последние годы благодаря совершенствованию методов ИСП. Лимфопролиферативные заболевания связывают с применением антилимфоцитарных антител и инфицированием вирусом Эпштейна–Барр. Папилломавирус может быть причиной таких новообразований, как рак кожи, вульвы, шейки матки, мочевого пузыря, а вирусы гепатита В и С — гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение новообразований после ТП, в том числе хирургическое, проводится в соответствии с тактикой лечения, определенной для общей популяции. Для профилактики рецидива, а также при указаниях на онкологическое заболевание в прошлом рекомендуется ИСП с использованием иПС.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

Осложнения со стороны ЖКТ могут возникать как в ранние, так и в поздние сроки после ТП. Наибольшую опасность представляют желудочно-кишечные кровотечения, которые могут быть обусловлены образованием язв желудка, 12-перстной или толстой кишки вследствие массивной глюкокортикоидной терапии или ЦМВ-инфекцией. Лечение и профилактика язвенной болезни, индуцированной глюкокортикоидами, проводится по общепринятым правилам.

Введение в нефротрансплантологию микофенолата мофетила (селлсепт*, майфортик*) способствовало учащению поражений ЖКТ после ТП. Особенно часто при использовании этих препаратов возникают тошнота, рвота, диарея, в ряде случаев столь интенсивные, что пациенты нуждаются в их отмене (см. выше). Описанные явления, однако, нередко обусловлены не энтероцитотоксическим действием микофенолата мофетила, а его иммунодепрессивным эффектом, следствием которого является активация патогенной микрофлоры кишечника, которая ранее не проявляла себя клинически. Поэтому при возникновении в условиях приема микофенолата мофетила диареи необходимо провести бактериологическое исследование микрофлоры кишечника с целью определения дальнейшей лечебной тактики и решения вопроса о назначении антибиотиков и пробиотиков.

Глава 20

Болезни трансплантированной почки

Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина

В ренальном аллотрансплантате (РАТ) на протяжении всего периода его существования могут возникать различные патологические процессы, обусловленные как аллоиммунным ответом, так и действием факторов, с ним не связанных. Их главным проявлением, независимо от природы, обычно является дисфункция РАТ, которая характеризуется повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Она развивается и протекает, как правило, клинически латентно, хотя нередко ей сопутствуют АГ и, реже, протеинурия, которая в части случаев может опережать снижение функции РАТ. Латентное течение и сходство клинико-функциональных проявлений различных патологий РАТ определяют необходимость их верификации и выявления доминирующего патогенетического механизма, что имеет ключевое значение для определения лечебной тактики, почти исключительно морфологическими методами. Обсуждение механизмов морфологической диагностики различных патологий трансплантированной почки и является предметом настоящей главы.

Пункционная биопсия трансплантированной почки на современном этапе является золотым стандартом диагностики причин дисфункции РАТ. Выполненная с этой целью, она изменяет представление о диагнозе в 30–42% случаев и влечет за собой необходимость коррекции иммуносупрессии у 38–83% реципиентов.

20.1. Классификация патологии трансплантированной почки

Классификация патологии трансплантированной почки основывается на так называемых Banff-критериях. Впервые принятая в 1993 г. в городе Банф, Канада, она в дальнейшем подвергалась регулярному пересмотру по мере накопления опыта

и знаний в данной области. Основной целью создания этой классификации была стандартизация и объективизация морфологической диагностики острого отторжения РАТ, критерии диагностики которого наряду с требованиями к репрезентативности нефробиоптата с самого начала были предложены как основополагающие. При этом введена полуколичественная оценка отдельных элементов повреждения почечной ткани (таких как интерстициальная инфильтрация, тубулит, интимальный артериит и др.) и выделены различные варианты отторжения в зависимости от механизма их развития и тяжести поражения.

Соответственно современной Banff-классификации выделяют два основных варианта острого отторжения трансплантата: клеточно-опосредованное и гуморальное. В зависимости от характера поражения и его локализации **острое клеточное отторжение** подразделяют на тубулоинтерстициальный тип (Banff 1), сосудистый вариант с интимальным (Banff 2) или трансмуральным (Banff 3) артериитом. Отдельно выделяют категорию «пограничные изменения», или подозрение на острое клеточное отторжение.

Гуморальное отторжение диагностируется при выявлении триады признаков: фиксация C4d на перитубулярных капиллярах; признаки повреждения почечной ткани (ОКН, нейтрофилы в капиллярах клубочков и/или перитубулярных капиллярах, фибриноидный некроз стенки артерий); выявление *de novo* циркулирующих антидонорских антител.

Наряду с этим сформулированы критерии **хронического отторжения**, позволяющие отличать нефросклероз, развившийся вследствие специфических иммунных механизмов, от нефросклероза другой этиологии. Оно диагностируется при наличии хотя бы одного из трех морфологических признаков: хронической трансплантационной гломерулопатии, хронической трансплантационной васкулопатии или расщепления базальной мембраны перитубулярных капилляров. При этом предложено выделять отдельно активное хроническое отторжение при сочетании этих признаков со свечением C4d-компонента комплемента по базальным мембранам перитубулярных капилляров.

При пересмотре Banff-классификации в 2005 г. было предложено отказаться от термина *хронической трансплантационной нефропатии*, заменив широкое применение этого термина на использование в качестве диагноза одной из пяти основных причин развития нефросклероза в трансплантате, не связанных с действием антигензависимых факторов. К ним относят повреждение почек, ассоциированное с АГ, нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина, хронической обструкцией, вирусной и бактериальной инфекцией. И только при невозможности определить причину склеротических изменений допустимо

использование терминов «неспецифический тубулоинтерстициальный склероз» и «атрофия канальцев».

Другая широко распространенная на сегодняшний день классификация была предложена R. Colvin и одобрена Национальным институтом здоровья (NIH) и Кооперативным клиническим исследованием в трансплантации США (CCTT). Она в целом использует те же критерии острого отторжения, что и Banff-классификация, однако структура патологии как раннего, так и позднего посттрансплантационного периода в ней несколько отличается. В частности, в этой классификации учитываются возвратная и *de novo* гломерулярная патология, состояния, связанные и не связанные с продукцией антител к антигенам MHC, а также целый ряд других осложнений.

Частота отдельных вариантов патологии РАТ в разных центрах трансплантологии может варьировать в зависимости от вида трансплантации почки (трупная или от живого донора), биологического состояния донорского органа к моменту трансплантации, режима иммуносупрессии и пр. (см. «Трансплантация почки»). Однако исследования последних лет показали, что основной причиной потерь трансплантированной почки в отдаленные сроки после АТП являются состояния, связанные с активацией иммунного ответа. Так, по данным DeKAF-исследования, признаки острого либо хронического отторжения выявлялись более чем у половины всех пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, при этом 57% этих пациентов имели признаки активации гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствовало выявление донорспецифических антител (DSA) либо свечение C4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах.

По нашим данным (ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова), основанным на анализе материалов 1077 биопсий трансплантированной почки, на долю острого и хронического отторжения приходится более трети всех случаев поздней дисфункции трансплантата (25,0 и 11,5% соответственно), в 24,5% случаев была диагностирована нефротоксичность иКН, в 12% случаев причиной дисфункции оказалась возвратная патология и в 16% случаев причину нефросклероза верифицировать не удалось.

Ниже представлено краткое описание отдельных вариантов патологии РАТ.

20.2. Острое отторжение трансплантата

Определение

Под **отторжением трансплантата** понимают патологический процесс, который проявляется острым падением функции

пересаженной почки и возникает вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора. При этом возможна активация как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа, и в зависимости от преобладания одного из них выделяют два основных варианта острого отторжения трансплантата: клеточно-опосредованное и гуморальное.

Патогенез

В основе **клеточно-опосредованного (или клеточного) отторжения** лежит инфильтрация тканей почки активированными Т-лимфоцитами, с повреждением различных компонентов почечной паренхимы (интерстиций, канальцы, стенка сосудов, клубочки), которые могут быть вовлечены в процесс по отдельности либо в различных комбинациях. Инициирующим фактором в его развитии является взаимодействие Т-клеточного рецептора с антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I либо II класса, расположенными на поверхности антигенпредставляющей клетки. Активированная в результате такого взаимодействия Т-клетка (см. «Трансплантация почки») продуцирует целый ряд цитокинов, модулируя тем самым активность других клеток, вовлеченных в процесс, таких как макрофаги и В-клетки. В зависимости от преобладающего эффекта выделяют несколько типов Т-клеток. Так, действие $CD4^+$-клеток (Th) обусловлено в первую очередь продукцией ряда цитокинов, в зависимости от спектра которых выделяют два подтипа этих клеток: Th1, которые продуцируют интерферон γ, ИЛ-2, ФНО-α и другие факторы, активирующие макрофаги и способствующие развитию гиперчувствительности замедленного типа, и Th2, продуцирующие ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, влияющие на В-клетки, вызывая их активацию, дифференциацию и в конечном итоге синтез антител. В отличие от них $CD8^+$ (Tc) обеспечивают цитотоксический эффект, направленный против клеток, экспрессирующих чужеродные антигены МНС через синтез, в частности, перфорина и гранзима А и В, индуцирующих апоптоз клетки-мишени.

Клиническая картина

Клиническая картина острого отторжения может значительно варьировать. В части случаев (как правило, в ранние сроки после ТП) она достаточно характерна и включает симптомокомплекс, который состоит в повышении температуры тела, увеличении размеров и уплотнении трансплантата с появлением болей в его области, что сопровождается повышением уровня креатинина плазмы крови (иногда со снижением диуреза) и АГ. Однако

в условиях современной иммуносупрессии, и особенно в поздние сроки после ТП преобладает клинически стертое течение острого отторжения. Часто оно протекает латентно и может быть выявлено только по повышению уровня креатинина сыворотки крови, обнаруженному при плановом контроле. Особого внимания при этом заслуживают также случаи субклинического острого отторжения, выявляемые при протокольной, т.е. сделанной в порядке регулярного контроля, пункционной биопсии пересаженной почки при стабильной удовлетворительной функции РАТ. Поэтому, как отмечено выше, морфологическое исследование является в настоящее время единственным методом, который не только верифицирует острое отторжение, но и, уточняя в значительной степени его эффекторные механизмы, позволяет также прогнозировать течение и прогноз.

Патоморфологическая характеристика. Диагностика

Чаще всего острое клеточное отторжение протекает как острый тубулоинтерстициальный нефрит, и его главной характеристикой является повреждение стенки канальцев (Banff 1, или тубулоинтерстициальный вариант по CCTT-классификации). Оно составляет 45–70% всех случаев острого отторжения.

Тяжесть поражения оценивается по выраженности тубулита, т.е. по количеству лимфоцитов в поперечном срезе канальцев при светооптическом исследовании биоптата. При числе инфильтрирующих канальцевую стенку лимфоцитов менее четырех диагностируют пограничные изменения. Тубулит, при котором определяются 4–10 лимфоцитов на срез канальца, оценивается как Banff 1-а, тубулит с количеством инфильтрирующих лимфоцитов более 10 на срез канальца — как Banff 1-б (рис. 20-1, см. цв. вклейку).

Повреждению канальцев сопутствуют диффузная или очаговая инфильтрация и отек интерстиция. В составе инфильтрата преобладают активированные Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги. Относительно часто (до 30% всех случаев) встречается незначительное количество эозинофилов, и их присутствие, как полагают, ассоциируется с худшим прогнозом. В составе инфильтрата могут присутствовать также В-лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы, хотя они более характерны для гуморального отторжения. Несмотря на то что при клеточном отторжении интерстициальная инфильтрация в той или иной степени выявляется практически всегда, самостоятельного диагностического и прогностического значения этот признак не имеет, и его присутствие и выраженность с прогнозом не коррелируют. Даже

выраженная инфильтрация, особенно в зонах склероза, может быть неспецифичной либо сопровождать различные патологические процессы: бактериальные и вирусные инфекции, лекарственный интерстициальный нефрит и др.

Более тяжелым вариантом клеточного отторжения является сосудистое клеточное отторжение (Banff 2), характерным признаком которого считается интимальный артериит, или инфильтрация лимфоцитами интимы артерий. Если это приводит к сужению просвета сосуда менее чем на 25%, то говорят о подтипе 2-а, при сужении сосуда более чем на 25% диагностируется подтип 2-б по Banff-классификации (рис. 20-2, см. цв. вклейку).

В наиболее тяжелых случаях в процесс вовлекается вся сосудистая стенка, т.е. имеет место трансмуральный артериит, часто сопровождаемый явлениями фибриноидного некроза (подтип 3 по Banff-классификации), однако такое поражение сосудистой стенки значительно более характерно для гуморального отторжения.

Особой, редкой формой клеточно-опосредованного отторжения является гломерулярный его вариант, характеризующийся острой трансплантационной гломерулопатией. В его основе лежит инфильтрация клубочка мононуклеарными лейкоцитами (гломерулит), ведущая к активации и повреждению эндотелиальных клеток с картиной, напоминающей диффузный пролиферативный гломерулонефрит: клубочки выглядят гиперклеточными, просвет капилляров резко сужен за счет набухания и пролиферации эндотелиальных клеток и задержки активированных лимфоцитов.

Образование полулуний и тромбоз капиллярных петель не характерны для этого варианта отторжения, и их выявление требует исключения гуморального механизма отторжения. Несмотря на то что небольшая задержка мононуклеаров в клубочках отмечается достаточно часто при различных вариантах острого отторжения, острая трансплантационная гломерулопатия с диффузной эндокапиллярной пролиферацией встречается лишь в 2–4% случаев, и только у этих пациентов может быть диагностирован гломерулярный тип отторжения по CCTT-классификации (Banff-классификация рассматривает эти изменения в рамках клеточного сосудистого отторжения, не выделяя их в отдельный вариант).

Прогноз

Прогноз острого клеточного отторжения коррелирует с его морфологическими проявлениями. Banff 1, т.е. острый тубулоинтерстициальный нефрит, хорошо отвечает на пульс-терапию

метилпреднизолоном, обычно полностью купируется и практически не сказывается на отдаленной выживаемости РАТ. При сосудистом клеточном отторжении (Banff 2) дополнительно к пульс-терапии метилпреднизолоном, как правило, необходимо введение АТГ или ОКТ3. Однако и при этом чаще не удается добиться полного стойкого восстановления функции РАТ, и такие кризы снижают 5-летнюю выживаемость трансплантированной почки. Наконец, сосудистое клеточное отторжение (Banff 3) отличается рефрактерностью к указанной терапии (в том числе и к антилимфоцитарным антителам) и резко снижает 5-летнюю выживаемость РАТ.

Острое гуморальное отторжение возникает существенно реже клеточного и имеет гораздо более тяжелый прогноз. Оно возникает у 5–7% реципиентов и обнаруживается примерно в 24% случаев биопсий, выполненных по поводу острого отторжения.

Патогенез

Острое гуморальное отторжение возникает вследствие действия антител к антигенам донора, образующимся после ТП в титре, превышающем пороговый уровень, и развивается вследствие взаимодействия последних с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток, с активацией системы комплемента и привлечением в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эндотелиальных клеток в результате активации системы комплемента приводит к некрозу сосудистой стенки и тромбозу. При этом в процесс могут вовлекаться сосуды различного калибра, что во многом определяет особенности клинической картины.

В большинстве случаев на ранних стадиях активация и дифференцировка В-клеток с образованием плазматических клеток, продуцирующих антитела, опосредованы через клеточные механизмы (синтез цитокинов $CD4^+$Т-клетками). Взаимодействие антител с соответствующими антигенами (MHC, AB0, MICA и др.) приводит к активации системы комплемента по классическому пути с последующим каскадом реакций и образованием ряда его компонентов, имеющих самостоятельное значение в развитии повреждения почечной ткани. Так, С3а- и С5а-компоненты комплемента являются мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов, а также индуцируют выброс медиаторов вазоспазма. С5б–9-компоненты, образующие мембраноатакующий комплекс, вызывают лизис и апоптоз эндотелиальных клеток. В сублитической концентрации этот комплекс способствует активации эндотелиальных клеток, повышая экспрессию факторов адгезии, синтез и секрецию цитокинов.

C4d-фрагмент системы комплемента не имеет собственной функциональной активности, но отличается от других его фрагментов стойкостью за счет ковалентного связывания с тканями почки, что делает его надежным маркёром участия антительной реакции в механизме отторжения. Свечение C4d на перитубулярных капиллярах (рис. 20-3, см. цв. вклейку) тесно коррелирует с выявлением антидонорских антител в сыворотке реципиента.

Сверхострое и ускоренное острое отторжение являются вариантами гуморального отторжения и, развиваясь принципиально по тем же механизмам, отличаются от острого гуморального тем, что инициируются действием предсуществующих антител к лейкоцитарным антигенам донора. Сверхострое отторжение развивается сразу после включения трансплантата в кровоток, а ускоренное острое — в течение нескольких дней после ТП. Проведение перекрестной пробы между лейкоцитами донора и сывороткой больного позволяет резко снизить и, как правило, предупредить их развитие, так что на сегодняшний день они наблюдаются крайне редко (менее чем в 1% случаев). При этом сверхострое отторжение возникает, как правило, у пациентов с титром предсуществующих антител более 50%, а ускоренное острое — при титре выше 30%. Морфологическая картина этих вариантов гуморального отторжения характеризуется внутрисосудистой коагуляцией с множественными тромбами в капиллярах клубочков и артериолах и развитием кортикального некроза.

Клинико-морфологическая характеристика. Диагностика

Основным проявлением острого гуморального отторжения, как и клеточного, является острое падение функции трансплантированной почки с быстрым (в течение нескольких дней) повышением уровня креатинина плазмы крови. Единственным его отличием от клеточного отторжения с клинической точки зрения является его рефрактерность к пульс-терапии метилпреднизолоном.

Острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии трех морфологических критериев:

- фиксация C4d на перитубулярных капиллярах;
- признаки повреждения почечной ткани (ОКН, нейтрофилы в капиллярах клубочков и/или перитубулярных капиллярах, фибриноидный некроз стенки артерий);
- определение циркулирующих антидонорских антител, образовавшихся после ТП.

- При наличии только двух из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но недостоверным.

В зависимости от характера поражения почечной ткани выделяют три типа острого гуморального отторжения, отражающих как стадию процесса, так и тяжесть поражения:

- 1-й тип – повреждение канальцевого эпителия, характеризуется картиной ОКН и при отсутствии позитивного свечения C4d неотличим от ОКН другой природы, в том числе ишемического реперфузионного повреждения;
- 2-й тип – капиллярит, проявляется в основном задержкой мононуклеаров и нейтрофилов в капиллярах клубочков (гломерулит) или перитубулярных капиллярах. Мононуклеарные клетки, инфильтрирующие клубочек, представлены в основном моноцитами и макрофагами, а не Т-лимфоцитами, как при клеточном отторжении. Эти изменения могут сопровождаться явлениями тромбоза и некроза (до 20% случаев). Перитубулярные капилляры расширены, содержат большое количество мононуклеаров и нейтрофилов. Повреждение их стенок часто приводит к образованию интерстициальных геморрагий. Характерными признаками являются также отек и инфильтрация интерстиция. В составе инфильтрата, как правило, определяется значительное количество нейтрофилов, часто присутствуют также В-клетки, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Однако в ряде случаев антителоопосредованного отторжения инфильтрация выражена умеренно либо может полностью отсутствовать;
- 3-й тип – фибриноидный некроз стенок артерий, характеризуется нарушением структуры стенок артерий с фрагментацией внутренней эластической мембраны, некрозом медия и явлениями тромбоза. В ряде случаев возможны изменения стенок артерий по типу тромботической микроангиопатии (мукоидное набухание интимы с отеком эндотелиальных клеток и расширением субэндотелиального пространства, фибрин в стенке и/или в просвете артериол и мелких артерий), что затрудняет дифференциальную диагностику с нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина. Решающее значение в этой ситуации имеют данные иммунофлюоресценции с определением C4d-фрагмента комплемента.

На основании преобладания тех или иных морфологических признаков гуморальное отторжение можно подразделить на микроциркуляторный (1-й и 2-й типы) и сосудистый (3-й тип) варианты.

Лечение

Традиционное лечение острого отторжения при его гуморальном варианте малоэффективно. Учитывая основную роль в его инициации антидонорских антител, терапия должна быть направлена на возможно быстрое снижение их титра с помощью плазмафереза, сеансы которого рекомендуется сочетать с введением человеческого гамма-глобулина (суммарная доза на курс 1–2 г/кг массы тела). При этом в качестве базисных иммуносупрессантов рекомендуются такролимус и микофенолата мофетил. Обсуждаются применение иммуноадсорбции протеином А, связывающим главным образом IgG, а также целесообразность использования ритуксимаба.

Прогноз

Несмотря на то что свечение C4d на перитубулярных капиллярах выявляется в 25–50% всех случаев острого отторжения, так называемое чистое гуморальное отторжение – достаточно редкая патология. Как правило, речь идет о смешанном варианте отторжения, имеющем черты как клеточного, так и гуморального процесса. При этом, даже если в морфологической картине превалируют признаки клеточного отторжения, прогноз определяется прежде всего наличием гуморального компонента. Если при клеточном варианте отторжения потери трансплантата не превышают 4–7%, то при наличии гуморального компонента (C4d+) они возрастают до 30–50%. Антителоопосредованное отторжение является главной причиной потерь РАТ в течение первого года после ТП.

20.3. Хроническое отторжение трансплантата

Определение

Хроническое отторжение трансплантата (ХОТ) определяется как поздняя патология РАТ, обусловленная аллоиммунным ответом, которая характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза.

Клиническая картина

С клинической точки зрения ХОТ проявляется медленным, но неуклонным прогрессированием дисфункции трансплантата, что обычно сопровождается нарастанием АГ и появлением и постепенным усилением протеинурии. Последняя может (как правило, при хронической трансплантационной гломеру-

лопатии; см. ниже) достигать уровня нефротической. Осадок мочи остается нормальным.

Патоморфологическая характеристика. Диагностика

Основная мишень при развитии ХОТ — эндотелиальные клетки, в связи с этим наиболее характерными морфологическими его проявлениями являются изменения со стороны капилляров клубочка, интимы сосудов (артерий) и перитубулярных капилляров.

Изменения артерий, описываемые как хроническая трансплантационная артериопатия, характеризуются характерным концентрическим утолщением интимы со значительным сужением просвета сосудов. В отличие от возрастного или гипертонического артериосклероза утолщение интимы не сопровождается накоплением фибриновых волокон, утолщением и расщеплением внутренней эластической мембраны (явлениями фиброэластоза). В составе матрикса преобладают мукополисахариды, фибронектин, протеогликаны и волокна коллагена, клеточные элементы немногочисленны и представлены в основном миофибробластами, редкими мононуклеарами и «пенистыми» клетками. Присутствие последних, как и значительное количество лимфоцитов в толще расширенной интимальной оболочки, свидетельствует об активности хронического отторжения. Внутренняя эластическая мембрана и медиа, как правило, выглядят малоизмененными.

Одним из характерных морфологических признаков ХОТ является хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ), выявляемая по диффузному удвоению контура капиллярных петель клубочка, которому сопутствуют расширение мезангия и пролиферация мезангиоцитов с формированием дольчатой структуры клубочка, что на светооптическом уровне выглядит как мембранопролиферативный гломерулонефрит, но отличается от последнего данными иммунофлюоресценции и электронной микроскопии (рис. 20-4, см. цв. вклейку). В частности, при ХТГ отсутствует крупногранулярное свечение иммуноглобулинов и С3, а при электронной микроскопии — характерные субэндотелиальные и мезангиальные электронноплотные депозиты в клубочках.

Более чем в половине случаев при ХТГ выявляется диффузное свечение C4d на перитубулярных капиллярах. По данным протокольных биопсий свечение C4d на перитубулярных капиллярах часто предшествует появлению морфологических признаков ХТГ, являясь предиктором и фактором риска развития этой патологии. Гломерулярная локализация C4d может

преобладать над перитубулярной, что указывает на участие системы комплемента в патогенезе ХТГ. Помимо свечения C4d к факторам риска развития ХТГ относятся появление циркулирующих антидонорских антител и предшествующие эпизоды острого гуморального отторжения или острой трансплантационной гломерулопатии.

Изменения интерстиция и канальцев хотя и характерны для ХОТ, но неспецифичны. Они проявляются диффузным либо очаговым фиброзом интерстиция и атрофией канальцев. Инфильтрация интерстиция, как правило, носит неспецифический характер и видна преимущественно в зонах склероза. В составе инфильтрата преобладают мононуклеары, однако характерно также присутствие плазматических клеток. Тубулиты могут наблюдаться в атрофичных канальцах. В то же время иногда может выявляться поражение и сохранных канальцев, и это в сочетании с выраженной инфильтрацией и отеком интерстиция, расширением перитубулярных капилляров с накоплением в них мононуклеаров и плазматических клеток, так же как и выявление признаков интимального артериита, свидетельствует о сочетании ХОТ с острым отторжением трансплантата

При иммунофлюоресценции наиболее характерным для ХОТ является свечение C4d на базальных мембранах перитубулярных капилляров. Выявление этого признака позволяет говорить об активном хроническом отторжении. Свечение C4d-фрагмента комплемента по гломерулярной базальной мембране является также характерным, но недостаточным для постановки диагноза признаком. В ряде случаев также возможно неспецифическое свечение IgM и C3-фрагмента комплемента в мезангии и на периферии капилляров.

Электронная микроскопия позволяет диагностировать уже ранние стадии ХОТ, о котором свидетельствуют характерные изменения базальной мембраны перитубулярных капилляров в виде ее расщепления с образованием пяти и более слоев. Эти изменения патогномоничны для ХОТ и позволяют его диагностировать даже при отсутствии характерных изменений в клубочках и артериях.

Для постановки диагноза активного хронического отторжения необходимо наличие следующих критериев.

- Гистологические признаки хронического повреждения почечной ткани (достаточно 2 из 4 перечисленных критериев):
  - фиброз интимы артерий без явлений гиперэластоза;
  - удвоение гломерулярной базальной мембраны;

- ◇ расщепление базальной мембраны перитубулярных капилляров (диагностическим критерием считается выявление 3 и более капилляров с 5–6 слоями базальной мембраны или 1 капилляра с расслоением базальной мембраны на 7 и более слоев);
- ◇ фиброз интерстиция и атрофия канальцев.

• Фиксация C4d на перитубулярных капиллярах.
• Наличие циркулирующих антидонорских антител.

По классификации CCTT выделяют также активное клеточно-опосредованное хроническое отторжение трансплантата, которое диагностируется при наличии одного из следующих критериев:

• сочетание признаков острого интерстициального отторжения (Banff 1) с фиброзом интерстиция и атрофией канальцев;
• острая и хроническая трансплантационная артериопатия — интимальный артериит (Banff 2) в сочетании с фиброзом интимы и «пенистыми» клетками в ее толще;
• острая и хроническая трансплантационная гломерулопатия (двойные контуры базальной мембраны капилляров клубочка в сочетании с гломерулитом).

Лечение. Прогноз

Неизбежный исход ХОТ — рецидив тХПН, являющийся основной причиной потерь РАТ за 10 лет после ТП. Лечение не разработано. С целью торможения прогрессирования необходимо обеспечить достаточный уровень иммуносупрессии, которая оптимально должна быть трехкомпонентной и включать такролимус и один из препаратов микофенолата мофетила. Показана неспецифическая нефропротекция. При активном ХОТ принципы лечения те же, как и при остром отторжении (клеточном либо гуморальном в зависимости от характера поражения).

20.4. Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина

Определение

Патология трансплантата обусловлена токсическим действием ингибиторов кальциневрина (иКН), основной точкой приложения которого являются почечные артериолы, главным образом *афферентные*. Эта патология является наиболее частой причиной дисфункции РАТ, не связанной с действием иммунных факторов.

Патогенез

Ингибиция кальциневрина (иКН) в неиммунокомпетентных клетках вызывает выраженную вазоконстрикцию, в почках — преимущественно афферентной артериолы. Персистирование вазоспазма приводит к вакуолизации, а затем к некрозу отдельных гладкомышечных клеток стенки артериолы, вслед за чем следуют инсудация в нее плазменных белков и замещение некротизированных миоцитов гиалиновыми депозитами с формированием нодулярного артериологиалиноза. Помимо этого иКН активируют и процессы фиброгенеза, а обладая эндотелиотоксическим действием, могут индуцировать и тромботическую микроангиопатию (ТМА). Выделяют три варианта иКН-нефротоксичности: острую, хроническую и иКН-индуцированную ТМА.

Острая нефротоксичность развивается преимущественно в ранние сроки после ТП и характеризуется образованием мелких мономорфных вакуолей в цитоплазме тубулоцитов (изометрическая вакуолизация), микрокальцификатами в стенке канальцев, вакуолизацией артериол, возможно также набухание эндотелиальных клеток. Как правило, эти изменения полностью обратимы и регрессируют после коррекции дозы препарата.

Хроническая нефротоксичность может развиваться в исходе острой нефротоксичности при сохраняющихся высоких концентрациях иКН, но чаще выявляется у реципиентов без эпизодов острой нефротоксичности в анамнезе и имеющих концентрацию этих препаратов в пределах «терапевтического окна». В таких случаях вероятность ее развития определяется длительностью приема этих препаратов. По данным протокольных биопсий за 10 лет после ТП она выявляется в той или иной степени у всех реципиентов.

Основным морфологическим признаком является *иКН-ассоциированная артериолопатия*, характеризующаяся нодулярными либо трансмуральными (по мере прогрессирования процесса) гиалиновыми депозитами на периферии стенки артериол. Она сочетается с вторичными изменениями той или иной выраженности (интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, глобальный или сегментарный гломерулосклероз). Тяжесть артериолопатии оценивается по выраженности и распространенности артериологиалиноза.

К другим критериям тяжести поражения, отражающим в большей мере давность процесса, относятся сопутствующий фиброз интерстиция и атрофия канальцев. На ранних стадиях эти изменения носят очаговый характер и имеют вид полос (так называемый «полосатый» фиброз), который затем сменяется

диффузно-очаговым либо диффузным фиброзом. В соответствии с Banff-классификацией распространенность интерстициальных изменений, как и в случаях нефросклероза любой другой этиологии, оценивается полуколичественно в зависимости от площади почечной паренхимы, занимаемой участками фиброза интерстиция (CI) и атрофии канальцев (CT), и расценивается как минимальные (CI — 6–25% и CT ≤25%), умеренные (CI — 26–50% и CT — 26–50%) и выраженные (CI >50% и CT >50%).

Профилактика и лечение

Специальное лечение хронической *иКН-нефротоксичности* отсутствует. Учитывая ее дозозависимый характер, необходима коррекция дозы иКН, что, по нашим собственным наблюдениям, эффективно почти в половине случаев при условии дальнейшего строгого мониторирования уровня циклоспорина А или такролимуса в крови со стабилизацией его на оптимальном для конкретного срока после ТП уровне и введения адекватной иммуносупрессивной дозы микофенолата мофетила. По нашим данным, существенное торможение прогрессирования иКН-нефротоксичности достигается также применением иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Применение ингибиторов пролиферативного сигнала для лечения иКН-нефротоксичности себя не оправдало.

Для профилактики хронической иКН-нефротоксичности, помимо оптимального дозирования этих препаратов (см. специальные руководства), в настоящее время применяются также иПС — сиролимус или эверолимус. При этом предлагается либо полная отмена иКН с заменой их на иПС, либо, что более перспективно, минимизация доз иКН с одновременным назначением одного из иПС.

Тромботическая микроангиопатия представляет собой вариант иКН-нефротоксичности с преимущественным поражением эндотелия, ведущим к характерному поражению клубочков и артериол, сходному с таковым при гемолитико-уремическом синдроме. В острую фазу основным проявлением ТМА является образование фибриновых тромбов. В клубочках часто отмечаются явления ишемии, просвет капиллярных петель сужен из-за выраженного набухания эндотелиальных клеток. В других клубочках, напротив, возможно паретическое расширение капиллярных петель, содержащих эритроцитарные и фибриновые тромбы. Возможны также явления мезангиолиза. Для артериол и мелких артерий характерны расширение субэндотелиального пространства, набухание эндотелиальных клеток, фрагменты эритроцитов в субэндотелиальной области, а также явления тромбоза и фибриноидного некроза стенок.

По мере репарации поврежденных эндотелиальных клеток и реканализации тромбов в клубочках отмечаются явления коллапса, формируются двухконтурные базальные мембраны. Сосудистые изменения включают миоинтимальную пролиферацию по типу «луковой шелухи», склероз интимы, артериологиалиноз. Наряду с этим прогрессируют и неспецифические признаки формирующегося нефросклероза: сегментарный и глобальный гломерулосклероз, фиброз интерстиция и атрофия канальцев.

Клинически ТМА проявляется стремительным и, как правило, весьма значительным падением функции трансплантата (часто требуется диализ уже в первые месяцы после развития), выраженным АГ и значительной протеинурией. Примерно в половине случаев возникают и другие симптомы ГУС — анемия, тромбоцитопения, повышение уровня в крови ЛДГ, реже — умеренная гипербилирубинемия.

Диагноз ТМА может быть заподозрен по развитию симптоматики ГУС, но верификация и дифференциальная диагностика с отторжением трансплантата возможны только по данным пункционной биопсии.

Лечение включает резкое снижение дозы, вплоть до полной отмены, иКН при повышении дозы ГК внутрь и назначении микофенолатов. Рекомендуются плазмаферез и низкомолекулярные гепарины с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (фенилин*, варфарин*). Однако даже при своевременном начале лечения прогноз ТМА тяжелый — примерно в половине случаев в течение первого года развивается тХПН.

Другими причинами нефросклероза, не связанными с действием антигензависимых факторов, считается поражение почек, связанное с АГ, обструкцией мочевыводящих путей, бактериальной и вирусной инфекцией.

Полиомавирусная нефропатия возникает у 1–9% реципиентов (в зависимости от характера иммуносупрессии) вследствие активации и репликации вируса полиомы (как правило, штамма ВК). Нередко обозначается также как ВК-нефропатия. Исключительно редко может быть вызвана штаммами JC- или SV-вируса.

Инфицирование вирусом полиомы происходит в первые годы жизни человека, и ему подвергаются до 60–70% населения. Вирус локализуется в канальцевом эпителии и уротелии мочевой системы и в условиях обычной жизни человека остается латентным, активируясь в ситуациях иммунодефицита, и в частности иммуносупрессии, причем особенно после ТП. Важное значение при этом придается комбинации такролимуса с микофенолата мофетилом.

Морфологическим субстратом полиомавирусной нефропатии является поражение эпителия канальцев с развитием клеточной воспалительной реакции и интерстициального нефрита. Уже на ранних стадиях этого процесса можно обнаружить характерные вирусные включения, которые чаще выглядят как гиперхромные базофильные внутриядерные включения (см. специальные руководства).

Верификация диагноза требует специального вирусологического обследования с оценкой методом ПЦР вирурии (при вирусной нагрузке более 10 000 копий/мл предсказательная ценность — 80%) и виремии, а также иммуногистохимического исследования биоптата с определением соответствующего вирусного антигена.

Клинически ВК-нефропатия проявляется прогрессирующей дисфункцией РАТ, возникающей в разные сроки после ТП (от 6 дней до 6 лет, в среднем через 380 дней) без системных признаков инфекции. Лихорадка, изменения осадка мочи отсутствуют. На стадии А функция РАТ может быть сохранной и заболевание выявляется лишь при потокольной биопсии.

Прогноз зависит от стадии болезни и существенно благоприятнее, если заболевание начинают лечить уже на ранней стадии.

Лечение заключается в ослаблении иммуносупрессии путем комбинированного применения лефлюномида[У] и низких доз цидофовира[н]. Поскольку иногда полиомавирусная нефропатия и отторжение могут совпадать или пересекаться, описаны случаи успешного сочетания противокризовой и противовирусной терапии.

На стадиях В или С лечение малоэффективно и потери трансплантата могут достигать 50–80% в течение 24 мес.

Цитомегаловирусный нефрит развивается в рамках системной ЦМВ-болезни примерно в 25–30%. Наиболее часто патологические изменения затрагивают эпителий канальцев либо эндотелий. Для пораженных клеток характерна кариомегалия с центральными внутриядерными включениями, окруженными ободком по типу совиного глаза. В этих же клетках могут наблюдаться и цитоплазматические вирусные включения. Как правило, такие изменения сочетаются с очаговой инфильтрацией интерстиция мононуклеарами. Окончательная верификация ЦМВ-поражения РАТ требует иммуногистохимического исследования с определением раннего и позднего антигена ЦМВ.

Лечение проводится в соответствии с рекомендациями по терапии ЦМВ-болезни с использованием ганцикловира.

Пиелонефрит трансплантата может быть как острым, так и хроническим. В обоих случаях клинико-морфологические

проявления этого заболевания не имеют специфических особенностей, отличающих их течение от такового в общей популяции.

Обструктивная нефропатия. Морфологическая картина представляет собой интерстициальный фиброз в сочетании с атрофией канальцев. Канальцы дилатированы, просвет их заполнен белковыми цилиндрами, содержащими белок Тамма–Хорсфалла. Характерной особенностью являются разрывы тубулярной базальной мембраны с выходом белка Тамма–Хорсфалла в интерстиций. Поражения клубочков вторичны и проявляются большим количеством атубулярных клубочков с перигломерулярным фиброзом и утолщением капсулы Боумена.

20.5. Возвратные заболевания

Возвратные нефропатии являются третьей по частоте причиной «потерь» РАТ за 10 лет после ТП. Они включают широкий спектр заболеваний, как гломерулонефритов, так и метаболических, и влияние каждого из них на судьбу РАТ значительно различается.

Данные о частоте возвратной патологии в РАТ весьма разноречивы — от 1 до 8%. Это зависит как от требований к диагностике, согласно которым необходимо сходство морфологической картины в трансплантате и в собственных почках, что часто невозможно из-за отсутствия необходимой информации, так и от разной политики центров трансплантации в отношении показаний к биопсии РАТ.

Гломерулонефриты

IgA-нефропатия — наиболее частый возвратный гломерулонефрит (ГН) после ТП. Это обусловлено, во-первых, тем, что, будучи наиболее частым ГН, заболевание составляет до 50% всех ГН — причин тХПН, а во-вторых, высокой склонностью IgA-нефропатии к рецидивированию (в 20–60% случаев), что происходит в среднем через 3–4 года после ТП. IgA-нефропатия, как правило, имеет весьма стертое клиническое течение, выявляется главным образом при морфологическом исследовании нефробиоптата, причем нередко оказывается случайной находкой. Персистирующая умеренная микрогематурия может быть ее единственным симптомом, и только у 10–20% пациентов наблюдаются выраженная гематурия, заметная протеинурия с постепенным снижением функции РАТ. Потери трансплантата составляют 2–21% за 8-летний срок наблюдения.

Морфологически IgA-нефропатия в РАТ чаще всего проявляется картиной мезангиопролиферативного гломерулонефрита,

несколько реже выявляются эндокапиллярная пролиферация либо сегментарный гломерулосклероз. Характерно преобладание свечения IgA и выявление электронно-плотных, преимущественно мезангиальных депозитов.

Специального *лечения* не проводится.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является вторым по частоте из возвратных ГН в РАТ, рецидивирует в 20–40% случаев и почти в 85% из них введет к потере трансплантата в течение 3 лет после операции. Рецидивы, как правило, развиваются в ранние сроки (в среднем через 7,5 мес после ТП у взрослых и через 2 нед у детей) изолированным нефротическим синдромом (НС) при сохранной функции пересаженной почки.

Патогенез ФСГС и его рецидивов в РАТ является в настоящее время предметом интенсивного изучения. Предполагается роль дисфункции Т-лимфоцитов, а также, судя по описанным эффектам ритуксимаба, В-лимфоцитов. Доказана роль так называемого циркулирующего фактора проницаемости, действием которого объясняют раннее рецидивирование ФСГС после ТП. Химическая природа этого фактора окончательно не установлена. Согласно последним данным его свойствами обладает растворимый рецептор, активирующий урокиназу (suPAR), индуцирующий изменения подоцитов. Это приводит к перераспределению белков щелевой диафрагмы и развитию НС, отличительным морфологическим признаком которого является характерное диффузное сглаживание малых отростков подоцитов.

Факторами риска рецидива ФСГС в РАТ являются его быстрое прогрессирование в собственных почках, молодой возраст (вероятность рецидива у детей составляет 50%, у взрослых – 11%), потеря предыдущего трансплантата из-за рецидива заболевания (вероятность повторного рецидива в таких случаях достигает 80%), а также морфологический тип ФСГС (вероятность рецидива выше при коллабирующем и клеточном вариантах). Вторичные формы ФСГС в трансплантате не рецидивируют.

Клиническая манифестация ФСГС обычно опережает появление светооптических признаков, и морфологическая диагностика на ранних стадиях возможна только по электронной микроскопии.

Лечение не разработано. Рекомендуются сеансы плазмафереза на фоне продолжения посттрансплантационной иммуносупрессии. В последние годы появились сообщения об эффективности сочетания плазмафереза с курсами ГК (1 мг/кг в сутки) и высоких доз цисплатина А, что, по мнению авторов, имеет целью не столько

иммуносупрессию, сколько стабилизацию цитоскелета подоцитов. Обсуждается также возможность применения ритуксимаба.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) I типа рецидивирует в 25–65% случаев в течение первых 4 лет после ТП и в 10–50% случаев приводит к прекращению функции РАТ в течение года после выявления.

Клинически МПГН I типа проявляется выраженной протеинурией, вплоть до развития в ряде случаев НС, в сочетании с микрогематурией разной степени. Могут возникать отеки.

При световой микроскопии рецидив этого заболевания проявляется диффузной мезангиальной и эндокапиллярной пролиферацией, дольчатой структурой клубочков, интерпозицией мезангия с образованием двойного контура капиллярной стенки. Для диагностики рецидива МПГН I типа и дифференциальной диагностики с ХТГ и ТМА (см. выше) необходима иммунофлюоресценция, выявляющая при МПГН крупногранулярное свечение C3 и IgG в мезангии и на периферии капиллярных петель. При электронной микроскопии видны крупные субэндотелиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит II типа (болезнь плотных депозитов) рецидивирует практически в 100% случаев. Рецидив возможен на ранних сроках после ТП, и чаще всего он приводит к потере трансплантата.

Клинически рецидив МПГН II типа не отличается от рецидива МПГН I типа.

В его основе, как и в нативных почках, лежит образование интрамембранозных депозитов, содержащих C3-фрагмент комлемента, что проявляется характерными изменениями при электронной микроскопии (электронно-плотные лентообразные интрамембранозные депозиты) и иммунофлюоресценции (линейное свечение C3 вдоль базальной мембраны капилляров и, возможно, в мезангии). На светооптическом уровне это может проявляться как эндокапиллярной, так и мезангиальной пролиферацией в сочетании с резко утолщенными стенками капиллярных петель. Возможно также образование полулуний.

Лечение патогенетическое при возвратных МПГН, как и при других рецидивных ГН, не проводится. Продолжается посттрансплантационная иммуносупрессия, назначается нефропротективная терапия.

Мембранозная нефропатия может развиваться в РАТ и как рецидив (примерно в 1/3 случаев), и как патология *de novo* (2/3 случаев). По разным данным, она рецидивирует в 10–30% случаев через 2–3 года после ТП, хотя это возможно и в другие сроки. Клинически в большинстве случаев рецидив проявляется протеинурией от 1,0 до 1,5–2,0 г/сут и иногда нефротического

уровня. Полный НС нехарактерен. Изменения в осадке мочи отсутствуют. Функция РАТ длительно остается сохранной.

Морфологическая картина не отличается от таковой в нативных почках: утолщение капиллярных петель с образованием характерных «шипиков» (при серебрении), диффузное мелкогранулярное свечение IgG, мелкие субэпителиальные депозиты при электронной микроскопии.

Прогноз благоприятный: за 10 лет после ТП прекращение функции РАТ возможно в 10–50% случаев.

Лечение патогенетическое не показано. Рекомендуется неспецифическая нефропротективная терапия на фоне адекватной поддерживающей иммуносупрессии.

Другие варианты возвратных гломерулонефритов представлены волчаночным нефритом (частота рецидивов 1–54%), анти-ГБМ-нефритом (при отсутствии до АТП антител к базальной мембране клубочков частота рецидивов до 5%) и ассоциированным васкулитом (рецидивы — 17–19%). Рецидивы этих заболеваний в большинстве случаев имеют благоприятный прогноз и редко приводят к потере РАТ.

Тромботическая микроангиопатия возвратная. Рецидивирует с частотой 0–2% при классическом гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) с диареей и почти в 100% случаев при семейных формах тромботической тромбоцитопенической пурпуры и аГУС. Рецидив возникает в течение первого года после ТП, а иногда — даже в первые дни. Клинически и морфологически не отличается от наблюдаемых в нативных почках. Ингибиторы кальциневрина, ОКТ3 и сиролимус являются факторами риска рецидива ТМА, а также могут индуцировать ее *de novo*.

Амилоидоз

AL-амилоидоз рецидивирует с частотой 10–30% за 10 лет после ТП. Как и при болезни отложения легких цепей, вероятность рецидива и отдаленный прогноз в целом зависят от эффективности подавления моноклональной секреции иммуноглобулинов. Хотя при AL-амилоидозе ТП, как правило, выполняется при доминировании поражения почек и противопоказана при тяжелом течении с полиорганным поражением, тем не менее при рецидивах этого заболевания прогноз остается весьма серьезным в связи с развитием, скорее, фатальной экстраренальной патологии, чем ХПН. Вероятность смерти этих пациентов от внепочечных причин значительно превышает вероятность потери трансплантата из-за рекуррентной нефропатии.

AA-амилоидоз рецидивирует примерно в 14% случаев. Вероятность рецидива непосредственно зависит от эффектив-

ности лечения основного заболевания и при низкой активности последнего может быть сведена к минимуму, который практически не сказывается на отдаленных результатах ТП.

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее частой возвратной патологией метаболической природы. Она рецидивирует в поздние сроки после ТП, и вероятность ее выявления прямо зависит от времени с момента операции, так что за 15 лет после ТП она проявляется морфологически практически у всех реципиентов-диабетиков. Наиболее ранний признак ДН — субэндотелиальный циркулярный артериологиалиноз, который, в отличие от артериологиалиноза, индуцированного действием иКН, не распространяется за пределы субэндотелиального пространства и поражает в равной степени афферентную и эфферентную артериолы. Последнее отличает его и от гипертонического артериологиалиноза, при котором сходные гиалиновые депозиты редко наблюдаются в эфферентных артериолах. Образование характерных для ДН бесклеточных узлов Киммельстиля–Вильсона в РАТ наблюдается редко, но незначительное расширение мезангиального матрикса возможно уже в течение первого года после ТП. К характерным признакам ДН относятся утолщение базальной мембраны клубочков и линейное свечение IgG и альбумина по гломерулярной и тубулярной базальной мембране, определяемые уже через 2–3 года после ТП.

Профилактика, лечение рецидива ДН не отличаются от таковых в общей популяции.

Первичная гипероксалурия I типа — при изолированной ТП без сопутствующей трансплантации печени и специальной целенаправленной терапии в раннем послеоперационном периоде (интенсивный гемодиализ, пиридоксин, стимуляция диуреза) рецидивирует практически неизбежно, приводя примерно в 92% случаев к быстрой потере трансплантата. При этом уже вскоре после операции наблюдается отложение кристаллов оксалата кальция как интратубулярно, так и в стенке канальцев, и в интерстиции. В ряде случаев ее системные проявления могут стать причиной смерти реципиентов.

***De novo* гломерулярная патология**

Мембранозная нефропатия чаще других развивается в РАТ *de novo* в сроки от 1 мес до 10 лет и более после ТП. Она возникает у реципиентов с вирусным гепатитом В или С, а также нередко при ХОТ. Почти в 50% случаев может сочетаться с ХТГ. Изменения гломерулярной базальной мембраны, как правило, выражены незначительно, часто в сочетании с небольшой мезангиальной пролиферацией. Для верификации необходимы иммунофлюоресценция и электронная микроскопия.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит может развиваться *de novo* у реципиентов с вирусным гепатитом С. Его морфологическая картина не отличается от таковой в нативных почках и от возвратного МПГН в РАТ. Для верификации необходимы иммунофлюоресценции и электронная микроскопия (см. выше).

De novo диабетическая нефропатия морфологически не отличается от возвратной, возникает в среднем через 6 лет после ТП, и ее вероятность прямо зависит от срока после операции. Факторы риска: возраст пациента, повышенная масса тела, гепатит С, семейный анамнез, высокие дозы ГК и/или иКН, особенно такролимуса.

Анти-ГБМ-нефрит в РАТ *de novo* возникает у реципиентов с синдромом Альпорта вследствие действия антител класса IgG против антигенов базальной мембраны РАТ (см. специальные руководства). В 10–15% случаев эффектом этих антител является только линейное свечение IgG по БМК, в 3–5% случаев развивается картина анти-ГБМ-нефрита с характерной морфологической картиной (фибриноидный некроз капиллярных петель с экстракапиллярной пролиферацией и образованием полулуний).

Лечение патогенетическое гломерулопатий *de novo* не проводится. Рекомендуется неспецифическая нефропротективная терапия на фоне адекватной поддерживающей иммуносупрессии.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Азотемия 199
Альбуминурия 343
Амилоидоз 413
  AA 416, 591
  AH 389
  AL 416, 591
  ATTR 416
  диализный 415
Ангиотензин II 49
Анемия
  гемолитическая 431, 459
  нормохромная 175
  при ХБП 113
Атеросклероз
  стадия доклиническая 192
Ацидоз дистальный ренальный тубулярный 151
Биопсия
  трансплантированной почки пункционная 571
Болезни трансплантированной почки 571
Болезнь
  Альцгеймера 415
  Берже 216
  Герстманна–Штраусслера–Шейнкера 415
  гипертоническая 110, 504
  Дента 147
  Кройтцфельда-Якоба 415
  малых коронарных артерий 182
  минимальных изменений 42, 239, 241
  периферических артерий 182
  почек ишемическая 377
    поликистозная аутосомно-рецессивная 510
    хроническая 21
    ренальная 178
    цереброваскулярная 192
Волчанка
  системная красная 269
Гематурия 92, 198
Гемодиализ 528
Гидронефроз 101
Гипертензия
  артериальная 104, 274, 350
  внутриклубочковая 107, 252
  протеинурическая 494
  реноваскулярная 110, 377
Гломерулонефрит
  АНЦА-ассоциированный 287
  быстропрогрессирующий 210, 216, 441
  иммунокомплексный 519
  криоглобулинемический 521
  мезангиокапиллярный 222
  мезангиопролиферативный 215
  мембранозный 43, 259
  мембранопролиферативный 593
  некротизирующий 218
  пролиферативный диффузный 217
  хронический 41, 173, 216, 279, 360
  экспериментальный 214
Гломерулонефрит
  Ig-нефропатия 588
  мембранополиферативный II типа 590
  мембранопролиферативный I типа 590
  фокальный сегментарный гломерулосклероз 589
Гломерулосклероз
  глобальный 41, 461

прогрессирующий 45
фокально-сегментарный 524
Глюкозурия ренальная 148
Гипероксалурия первичная I типа 592
Диабет
нефрогенный несахарный 152
сахарный 191
Диализ
перитонеальный 536
Диета малобелковая 54
Диетотерапия при ХБП 54
Диурез
суточный 66
Диффузия 536
Иммуносупрессия 554
Индекс
Кетле 69
массы миокарда левого желудочка 354
массы тела 69, 360
рено-кортикальный 474
Соколова-Лайона 354
Исследования
рандомизированные контролируемые 116
Ишемия
капиллярных петель 461
некоронарогенная 182
почек 338
Кальцитонин 132
Кальцификация бляшек 192
Капсула
Боумена 47, 461
Комплексы
иммунные 315
Континуум кардиоренальный 373
Люпус-нефрит 285
Матрикс внеклеточный 41
Метод
биофизический 505
гемофильтрации 189
диагностики ХПН 175
клинико-биохимический 62
коагулологический 459
Короткова 270
радионуклидный 475
ренопротекции 282
визуализации почек 345
Микроангиопатия
тромботическая 111, 428
возвратная 591
Невропатия автономная 180
Недостаточность
белково-энергетическая 54, 179
левожелудочковая острая 98
мозгового кровообращения острая 98
питания 78
полиорганная 499
почечная 274
быстропрогрессирующая 452
острая 98, 175, 207
преддиализная 220
терминальная 90, 283, 524
хроническая 168, 218
сердечная застойная 178
хроническая 383
тестикулярная 185
Нефрит
анти-Thy-1.1 42
анти-БМК 42, 211
анти-ГБМ 593
апостематозный 469
волчаночноподобный 523
волчаночный 269, 591
быстропрогрессирующий 273
обострения 274
с выраженным мочевым синдромом 273
с минимальным мочевым синдромом 273
Масуги 41

мезангиопролиферативный 48
нефротоксический 41
с полулуниями 90
тубулоинтерстициальный 164, 487, 522
Хайманна 43, 51
хронический гломерулярный 503
цитомегаловирусный 587
Нефроз
пуромицин-аминонуклеозный 42
Нефропатия
IgA-нефропатия 215
анальгетическая 385
антифосфолипидная ассоциированная 450
ВИЧ-инфицированная 519
гипертоническая 350
диабетическая 337, 592
диабетическая *de novo* 593
ишемическая 377
мембранозная 259, 590, 592
вторичная 260
первичная 260
обструктивная 588
полиомавирусная 586
склеродермическая 213
уратная 479
Нефротоксичность
ингибиторов кальциневрина 583
острая 584
хроническая 584
Нефрэктомия субтотальная 43
Обмен
азотистый 62
жировой 190
липидный 360
углеводный 360
фосфорно-кальциевый 64
Олигоанурия 199
Отторжение
гуморальное 572
острое 577
клеточное 572
трансплантата 573
хроническое 572
Патология
гломерулярная *de novo* 592
Пиелонефрит 466
необструктивный 467
хронический 360, 385, 467
Повреждение почечное острое 156
Полиартериит
узелковый 315
лечение 321
симптомы 316
Поражение почек
при ВИЧ-инфекции 519
при эссенциальной артериальной гипертензии 350
при В-клеточных лимфомах 397
Почки 362
Проба
двухстаканная 473
Зимницкого 473, 481
Кумбса 502
Реберга 319
трёхстаканная 100
Протеинурия 199
Преэклампсия 494
Псевдогипоальдостеронизм 154
Пурпура
тромбоцитопеническая 526
тромботическая 436
Шенлейна-Геноха 304
Регуляция фиброгенеза 49
Рефлюкс
пузырно-мочеточниковый 470
Симптом
беспокойных ног 180

нефрита тубулоинтерстициального 487
Синдром
Альпорта 97
антифосфолипидный 111, 450
Бартера 148
антенатальный 148
ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью 149
классический 149
быстродействующий нефритический 223
Гассера 428
гемолитико-уремический 428
гепатолиенальный 99
гепаторенальный 163
гиперкинетический 317
гипертензивный 68
гипертензии артериальной 199
Гительмана 151
Гудпасчера 212
Дауна 415
кардиоренальный 368
климактерический 63
Леша-Найена 481
Лиддла 154
Лоу 147
Макла-Уэллса 415
мочевой изолированный 234
Мошковитца 428
недостаточного питания 381
нефритический 98
быстропрогрессирующий 77
макрогематурия 99
остронефритический 105
посттромбофлебитический 459
распада опухоли 480
ТИНУ 487
Фанкони 146
Хьюза 450
Черджа–Стросса 288
Система нервная периферическая 180
Склероз
гломерулярный фокально-сегментарный 248
интерстициальный 42
тубулоинтерстициальный 52
Скорость фильтрации клубочковой 344
Стенка
артерии 192
капилляров 211
Схема
Понтичелли 266
Терапия
почечная заместительная 528
Тест равновесия перитонеального 538
Трансплантация
почки 547
осложнения 564
отторжение 552
факторы 548
Тубулопатии 144
дистальные 151
петли Генле 148
проксимальные 145
Ультрафильтрация 537
Фактор роста
основной 49
тромбоцитарный 49
Фиброз
почечный 42
тканевой 356
Фосфатонин 133
Цилиндр-нефропатия 389
Цистиноз 146
Эффект
гонадотоксический 284
нефропротективный 92
эндотелиотоксический 181

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» Серия «Библиотека врача-специалиста»

Анемии
Краткое руководство



2016 г., 120 с.

Л.В. Козловская (Лысенко)
Ю.С. Милованов
Под ред. Н.А. Мухина

- В руководстве изложены данные об этиологии, патогенезе, диагностике анемий согласно современной классификации. Представлена общая стратегия лечения анемий, направленная на улучшение качества жизни больных, профилактику сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.
- Отдельный раздел посвящен анемии при хронической болезни почек, посттрансплантационной анемии. В конце книги приведены вопросы для самоконтроля.
- Издание предназначено для клинических ординаторов, врачей общей практики, а также будет полезно студентам и интернам медицинских вузов.

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
Серия «Библиотека врача-специалиста»

Детская нефрология
Синдромный подход



2014 г., 192 с.

Э.К. Петросян

- В книге даны характеристики десяти ведущих нефрологических синдромов; описаны их нозологические формы, в клинической картине которых данный синдром является ведущим или второстепенным; рассматриваются основные лабораторные и инструментальные методы выявления и подтверждения конкретного нефрологического синдрома.
- Приведен большой обзор врожденных и наследственных заболеваний. В основу книги положены основные принципы построения диагностических алгоритмов. Пособие поможет специалисту ориентироваться во множестве синдромов и симптомов в детской нефрологии, самостоятельно выстраивать диагностические и терапевтические алгоритмы.
- Предназначено для врачей-педиатров, нефрологов, ординаторов, интернов, студентов педиатрических факультетов медицинских вузов.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» Серия «Национальные руководства»

Нефрология
Национальное руководство



2009 г., 720 с.

Под ред. Н.А. Мухина

- Национальные руководства — первая в России серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от большинства других руководств, в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения.
- Национальное руководство «Нефрология» содержит современную и актуальную информацию об организации нефрологической помощи, о методах диагностики и лечения болезней почек. Отдельный раздел посвящен описанию основных синдромов. Приложение к руководству на компакт-диске включает фармакологический справочник и другие дополнительные материалы. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов принимали участие ведущие специалисты-нефрологи. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.
- Предназначено нефрологам, врачам-терапевтам, врачам общей практики, интернам, ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских вузов.

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа» Руководство для врачей

Оперативное лечение больных опухолью почки (прошлое, настоящее, будущее)



Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко

2015 г., 488 с.

- Авторы монографии обобщают свой опыт оперативного лечения больных опухолью почки в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за последние 45 лет, обосновывают современную стратегию, выбор оперативного доступа, тактику и технику оперативного пособия, предлагают новые пути компьютер-ассистированных операций с учетом 3D-реформации и осуществления предварительных многовариантных виртуальных пособий.
- Часть 1 анализирует оперативные пособия прошлого, выполненные в 1970–2000 гг.
- Часть 2 — наблюдения настоящего времени с преимущественным лапароскопическим исполнением пособий.
- И наконец, часть 3 — наблюдения последних 5 лет с использованием 3D-технологий и дальнейшим совершенствованием, планированием и виртуальным осуществлением предполагаемых реальных пособий с привлечением 3D-принтинговых макетов и роботических технологий.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» Справочное издание

Карманный справочник по нефрогенной анемии



И. Мак-Дугалл; пер. с англ. под ред. О.Н. Котенко

- В книге раскрыты проблемы терапии одного из серьезных и часто встречающихся осложнений хронической болезни почек — нефрогенной анемии. Цель настоящего издания — доступно изложить все современные аспекты патогенеза и особенностей подхода к лечению нефрогенной анемии. Особое внимание уделено обоснованному выбору современных эритропоэз-стимулирующих препаратов.
- Издание предназначено для врачей-нефрологов, работающих в отделениях заместительной терапии.

2015 г., 96 с.

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Архангельск. «АВФ-книга»:
ул. Ленина, 3;
тел.: (8182) 65-38-79

Архангельск.
Книготорговая фирма «Рамкона»
ул. Шубина, 3, оф. 47А;
тел.: (8182) 47-00-77;
www.ramcona.ru

Астрахань. «Медицинская книга»:
ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинской академии);
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.:
ул. Новоугольная, 24;
тел.: (902) 999-22-22

Владивосток. «Медицинская книга»
Партизанский пр-т, 62А,
Дворец культуры железнодорожников;
тел.: (914) 792-11-26

Владикавказ. «Книги»: ул. Маркуса, 26;
тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

Волгоград. «Современник»
пр-т Ленина, 2;
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

Воронеж. ИП Собацкий Б.Н.,
«Медицинская книга»
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56 (моб.)

Екатеринбург. Магазин медицинской книги: ул. Волгоградская, 184;
тел./факс: (343) 338-77-25;
http://www.mmbook.ru/;
торговый представитель:
г. Тюмень, ул. Одесская, 59
Магазин «Милан»,
отдел «Медкнига»

Екатеринбург. «Дом книги»
ул. Антона Валека, 12;
тел.: (343) 253-50-10

Ессентуки. Магазин «Твоя книга»
ул. Кисловодская, 73 (3-й микрорайон, бывший магазин «Час Пик»);
тел.: (8793) 44-12-45

Ессентуки. «РОССы»:
ул. Октябрьская, 424;
тел.: (8793) 46-93-09

Иваново. «Новая мысль»:
пр-т Ленина, 5; тел.: (4932) 41-64-16

Ижевск. Магазин «Медицинская литература» (ИП Тюлькин А.В.):
ул. Ливанцева, 46
(ТЦ «Виктория»);
тел.: (912) 850-71-72, (950) 165-32-15;
e-mail: alextyulkin@yandex.ru
www.doctorbooks.ru

Иркутск. Магазин «Медкнига»:
ул. 3-го Июля, 8, ИГМУ;
тел.: (3952) 20-06-68;
мкр. Юбилейный, 100, ИГМАПО;
тел.: (914) 901-91-17

Казань. Магазин «Медкнига»:
ул. Бутлерова, 31; тел.: +7 (843) 238-8-239, +7 (950) 312-80-27

Казань. Магазин «Академкнига»:
пр-т Победы, 226а;
тел.: (843) 253-77-33, 276-95-85

Киров. ИП Коны В.З.: ул. Маклина, 39, оф. 2;
тел.: (8332) 54-88-51, (919) 515-87-89

Краснодар. ИП Белик Е.Н.:
ул. Седина, 4 (киоск на территории КГМУ); тел.: (918) 330-08-73

Красноярск. «Академкнига»:
ул. Сурикова, 45;
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;
e-mail: akademkniga@bk.ru

Махачкала. «АРБАТ-МЕДИА»:
ул. Толстого, 9; ул. А. Акушинского, 11М (напротив старой автостанции);
тел. (8722) 78-06-38;
e-mail: arbat@bd-arbat.ru

Москва. Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

Москва. Торговый дом «Библио-Глобус»:
ул. Мясницкая, 6/3, стр.1;
тел.: (495) 781-19-00; факс (495) 628-87-58

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Набережные Челны. «Медкнига»: Набережночелнинский пр-т, 10А (ост-ка «4-я поликлиника»); тел.: (908) 348-84-41

Нальчик. Магазин «Твоя книга»: ул. Кирова, 353; тел.: (928) 704-93-87

Нижний Новгород. «Дом книги»: ул. Советская, 14; тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73, 277-52-07; e-mail: kniga@kis.ru

Новокузнецк. Книжный магазин «Планета»: ул. Кирова, 94; тел.: (3843) 70-38-83, (3843) 70-35-83

Новосибирск. «Книги Сибири»: ул. Часовая, 6/2; тел.: (383) 335-61-63

Оренбург. Фирма «Фолиант»: ул. Советская, 24; тел.: (3532) 77-40-33, 77-46-92, 77-20-24

Пермь. Книжный магазин «Пермонига»: ул. Лодыгина, 6; тел.: (342) 278-33-23, 242-84-90, 242-72-74

Пятигорск. Магазин «Твоя книга»: ул. Береговая, 14; тел.: (8793) 39-02-53

Ростов-на-Дону. «РОСТОВКНИГА»: ул. Таганрогская, 106; тел.: (863) 295-89-36; towaroved@rostovkniga.com

Ростов-на-Дону. «Азбука+»: ул. Социалистическая, 58; тел.: (863) 263-63-88, 299-90-66

Рязань. Супермаркет «Книги»: Московское ш., 5А, ТД «БАРС-1»; тел.: (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский дом книги»: Невский пр-т, 28; тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. МАПО (книжный киоск): ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. ИП Кузьменок И.В. (медицинская и ветеринарная литература): ДК им. Крупской, 2-й этаж, место № 54, 80; тел.: (962) 708-77-64 (место № 54), (911) 24-22-54 (место № 80); http://krupaspb.ru/uchastniki/; e-mail: personal/medkniga.htm

Санкт-Петербург. «Медицинская литература на Боткинской, 3»: ул. Боткинская, 3 (ТК «У метро», помещение 203); тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

Саратов. «Стрижень»: ул. Валовая, 92; тел.: (8452) 23-46-44; факс: (8452) 23-56-99

Севастополь, Симферополь. ИП Славгородский Л.Л.: тел.: +7 (3652) 70-13-65; +7 (978) 796-36-99 (МТС РФ); +7 (978) 941-40-05 (К Телеком – WIN); http://knigamed.com/

Смоленск. СГМА. Магазин «Пульс»: ул. Крупской, 28; тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Мир Знаний»: ул. Лермонтова, 191, корп. 43; тел.: (8652) 24-28-77; e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Ставрополь. «Книжный остров»: ул. 50 лет ВЛКСМ, 18б; тел.: (8652) 24-28-77

Уфа. Магазин «Медицинская книга» (ИП Сахаутдинов Р.Г.): ул. Пушкина, 96/98, корп. 7 (здание БГМУ, 1-й эт.); тел.: (905) 002-34-91

Хабаровск. «Деловая книга»: ул. Промышленная, 20Д, Д1; тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31, 45-06-64

Челябинск. ЧП Луговых А.Ю., Южно-Уральский ГМУ (главный корпус, 1-й этаж): ул. Воровского, 64; тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Тел./факс: (495) 921-39-07, 662-91-32 (доб. 290, 120);
моб.: (916) 876-90-59, (916) 877-08-71;
e-mail: opt@geotar.ru, andreev@geotar.ru, iragor@geotar.ru

Розничные продажи

Тел./факс: (495) 228-09-74, (915) 313-30-23, (495) 921-39-07
Отдел продаж медицинским училищам и колледжам
Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 207); моб.: (926) 817-51-50;
e-mail: sales2@geotar.ru
Отдел розничных продаж, выставок и продаж интернет-магазинам
Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 138, 113); моб.: (985) 339-53-01;
e-mail: zhernova@geotar.ru, bookpost@medknigaservis.ru, sitnikova@geotar.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92; www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru

Фирменные магазины «МЕДБУК» (Москва)

М. «Фрунзенская»,
Комсомольский пр-т., д. 28
(Московский дворец молодежи,
вход со стороны Детского парка).
Тел.: (916) 877-06-64,
(499) 685-12-47



М. «Цветной бульвар», «Сухаревская»
ул. Троицкая д. 9, корп. 1
Тел.: (985) 387-14-57



М. «Коньково»,
«Юго-Западная»,
ул. Островитянова, д. 1
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево).
Тел.: (495) 434-55-29



М. «Новокузнецкая»,
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: (495) 228-09-74,
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (Республика Татарстан)

г. Казань, ул. Бутлерова, 31. Тел.: +7 (843) 236-8-239, +7 (950) 312-80-27;
e-mail: gafurovan@mail.ru, kazanmedkniga@mail.ru
Время работы: ежедневно с 09.00 до 19.00.
г. Набережные Челны. «Медкнига»: Набережночелнинский пр-т, 10А
(ост-ка «4-я поликлиника»); тел.: (908) 348-84-41

РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В СНГ (ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ИЗДАТЕЛЬСТВА, ФИЛИАЛЫ, ДИЛЕРЫ, МАГАЗИНЫ)

Представительство Издательской группы «ГЭОТАР-КазМедиа» ТОО «ГЭОТАР-КазМедиа»

Республика Казахстан,
010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 54, кв. 3.
Тел.: (7172) 39-82-62.
E-mail: yuliya_borisenko@list.ru

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» в Украине

Винница
ЧП Максименко Е.В.,
ул. Блока, 14.
Книга–почтой в Украине, а/я 4539.
326-605-10
(3806) 883-473-89.
E-mail: maxbooks@svitonline.com

Киев. Интернет-магазин «Librabook»
(доставка курьером по Киеву,
почтой по Украине).
Тел.: +38 (044) 383-20-95,
+38 (093) 204-33-66, +38 (094) 927-90-95
www.librabook.com.ua;
e-mail: info@librabook.com.ua;
ICQ: 570-251-870

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ЧПТУП «Дар-Ника»

Республика Беларусь, 247760, г. Мозырь,
ул. Ленинская, 9/10.
Тел.: (37529) 662-46-51,
(37529) 730-13-66

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ООО «Лебенскрафт»

Республика Беларусь, 210024, г. Витебск,
пр-т Победы, 7/1, комн. 112.
Тел.: (37529) 718-41-51

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами
Тел.: 8 (495) 921-39-07

Научно-практическое издание

НЕФРОЛОГИЯ

Национальное руководство

Краткое издание

Под редакцией **Н.А. Мухина**

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.А. Шляпникова*
Выпускающие редакторы
В.С. Шабалина, И.М. Филенкова, Т.В. Самойлик
Корректоры *Е.В. Маурина, Б.М. Васильев*
Компьютерная верстка *П.А. Чикин*
Технолог *О.А. Ильина*

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
Краткое издание

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Нефрология. Национальное руководство», вышедшей под эгидой Научного общества нефрологов России и Ассоциации медицинских обществ по качеству. Руководство полностью обновлено и переработано, содержит современную актуальную информацию о методах диагностики и лечения основных нефрологических заболеваний.

В качестве авторов-составителей данного издания выступили ведущие специалисты-нефрологи Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ, научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.

Актуальность издания продиктована ограниченным выбором на рынке медицинской литературы отечественных компактных руководств такого уровня для повседневного использования врачами.

Руководство предназначено нефрологам, врачам-терапевтам, врачам общей практики, интернам, ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских вузов.

1044953

ISBN 978-5-9704-3788-9

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru