



Военно-медицинская Академия

В.А. Шелухин

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

*Под редакцией профессора
члена-корреспондента РАН
А.Н. Бельских*



*Нордмедиздат
Санкт-Петербург
2025*

Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии.
Учебное пособие. СПб.: ВМедА – Нордмедиздат, 2025. – 224 с.

Учебное пособие, подготовленное на кафедре нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии, посвящено диагностике и лечению основных клинико-лабораторных синдромов и нозологических форм заболеваний почек и мочевых путей.

Включены материалы современных национальных и международных рекомендаций последних лет по нефрологии.

Пособие предназначено для обучающихся в медицинских вузах, врачей на этапах постдипломного образования.

© Шелухин В.А., 2025

© Нордмедиздат, 2025

ISBN 978-5-98306-172-9



Верстка – Мошко Е.В.
Корректор – Русанова Е.С.

Оригинал-макет подготовлен
в издательстве «Нордмедиздат»
199004, Санкт Петербург, Биржевой пер., д. 1/10
www.nordmedizdat.com www.litcenterspb.com
8 (921) 934-79-05.



Отпечатано в типографии «Art-Xpress»
199155, Санкт Петербург, В.О., Уральская ул., 17/3 - 4.
Печать цифровая. Бумага офсетная.
Подписано в печать 01.02.2025 г.
Тираж 100 экз. Объем 14 п.л. Заказ №



Список сокращений

KDIGO	– Kidney Disease Improving Global Outcomes
CKD-EPI	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
MDRD	– Modification of Diet in Renal Disease
HBV	– вирусный гепатит В
HCV	– вирусный гепатит С
HLA	– Human Leucocyte Antigens
HP	– Хеликобактер пилори
Hb	– гемоглобин
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспаратаминотрансфераза
АНА	– антинейтрофильные антитела
АНФ	– антинуклеарный фактор
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АСЛ-О	– антистрептолизин-О
АТ – II	– ангиотензин-II
АУ	– альбуминурия
АУ/ПУ	– альбуминурия/протеинурия
АФЛС	– антифосфолипидный синдром
АЦЦ	– ацетилцистеин
ББ	– бета-блокаторы
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БМИ	– болезнь минимальных изменений
БМК	– базальная мембрана канальцев
БПГН	– быстро прогрессирующий гломерулонефрит

БППН	– быстро прогрессирующая почечная недостаточность
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину-II
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВН-СД	– вторичная нефропатия при сахарном диабете
ГБМ	– гломерулярная базальная мембрана
ГИБП	– генно-инженерные биологические препараты
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГН	– гломерулонефрит
ДАД	– диастолическое АД
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДЛП	– дислипидемия
ДМ/ПМ	– дерматомиозит/полимиозит
ДНКказа	– дезоксирибонуклеаза
ЗАГ	– злокачественная артериальная гипертензия
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБП	– ишемическая болезнь почек
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– иммунные комплексы
ИМТ	– индекс массы тела
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
ИФМ	– иммунофлюоресцентная микроскопия
КИН	– контраст-индуцированная нефропатия
КОС	– кислотно-основное состояние
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МАК	– мембраноатакующий комплекс
МБНП	– мембранозная нефропатия
МБПГН	– мембранопролиферативный гломерулонефрит
МезПГН	– мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МИ – НП	– миоглобин-индуцированная нефропатия
МК	– мочевая кислота

МКБ	– мочекаменная болезнь
ММФ	– микофенолата мофетил
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НКВИ	– новая коронавирусная инфекция
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НС	– нефротический синдром
ОГН	– острый гломерулонефрит
ОКН	– острый канальцевый некроз
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОПП	– острое повреждение почек
ОПСГН	– острый постстрептококковый гломерулонефрит
ОТИН	– острый тубулоинтерстициальный нефрит
ПА	– почечная артерия
ПАПД	– программный амбулаторный перитонеальный диализ
п/зр	– поле зрения
ПКБП	– поликистозная болезнь почек
ПН	– почечная недостаточность
ПУ	– протеинурия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКП	– рентгеноконтрастная процедура
САД	– систолическое АД
СВ	– системные васкулиты
СВО	– системный воспалительный ответ
СКВ	– системная красная волчанка
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– световая микроскопия
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПБ	– суточная потеря белка
ССД	– системная склеродермия
ТИН	– тубулоинтерстициальный нефрит
тПН	– терминальная почечная недостаточность
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УФО	– ультрафиолетовое облучение
ФК	– функциональный класс
ФСГС	– фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХБП	– хроническая болезнь почек

ХГН	– хронический гломерулонефрит
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХТИН	– хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЦсА	– циклоспорин А
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭПО	– эритропоэтин





Оглавление

<i>Список сокращений</i>	3
Глава 1. Хроническая болезнь почек	9
Глава 2. Основные клиничко-лабораторные синдромы	18
Мочевой синдром	18
Нефротический синдром	21
Острый нефритический синдром	25
Синдром артериальной гипертензии при ХБП	27
Анемический синдром при ХБП	32
Острое повреждение почек	36
Глава 3. Заболевания клубочков	45
<i>а) Гломерулонефриты</i>	45
Мезангиопролиферативный ГН	47
IgA – нефропатия (болезнь Берже)	47
IgM – нефропатия	50
IgG – нефропатия	51
Мембранопролиферативный ГН	53
Быстро прогрессирующий ГН	59
Острый постстрептококковый ГН	65
<i>б) Гломерулопатии</i>	70
Мембранозная нефропатия	70
Болезнь минимальных изменений	75
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	79
Глава 4. Заболевания тубулоинтерстиция	85
Острый тубулоинтерстициальный нефрит	85
Контраст-индуцированная нефропатия	90
НПВС-ассоциированная нефропатия	95

Острый рабдомиолиз	
Миоглобин-индуцированная нефропатия	100
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	104
Глава 5. Дисметаболические нефропатии	108
Вторичная нефропатия при сахарном диабете	108
Уратная (подагрическая) нефропатия	115
Нефропатия, ассоциированная с ожирением	120
Амилоидоз почек	124
Глава 6. Сосудистые нефропатии	131
Ишемическая болезнь почек	131
Гипертоническая нефропатия	136
Глава 7. Инфекционные нефропатии	142
Вторичная нефропатия при инфекционном эндокардите	142
Рефлюкс-нефропатия	147
Лептоспироз. Лептоспирозная нефропатия	150
ГЛПС. Хантавирусная нефропатия	154
НСV-ассоциированная нефропатия	157
НВV-ассоциированная нефропатия	162
Глава 8. Поражения почек при системных заболеваниях	167
Волчаночный нефрит	167
Системные васкулиты с поражением почек	176
АНЦА-ассоциированные васкулиты	176
IgA-васкулит (пурпура Шенляйна–Геноха)	185
Узелковый полиартериит	191
Системная склеродермия	196
Ревматоидный артрит	205
Глава 9. Наследственные нефропатии	215
Поликистозная болезнь почек взрослых	215
Глава 10. Редкие заболевания почек	221
IgG4-ассоциированная болезнь	221





В 2002 году группой экспертов Национального Почечного Фонда США впервые предложено наднозологическое понятие «хронической болезни почек (ХБП)». Причины выделения этого термина базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани; общности многих факторов риска; способов терапии, первичной и вторичной профилактики.

Определение

ХБП – персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Подходы к клинической диагностике ХБП основаны на прямой или косвенной оценке степени фиброза и массы действующих нефронов, а также на выявлении этиологического фактора. На практике наличие ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех месяцев или больше.

Эпидемиология

В Российской Федерации у лиц трудоспособного возраста ХБП регистрируется в 16% случаев; при наличии сердечно-сосудистых заболеваний частота возрастает до 26%; у лиц в возрасте старше 60 лет – у 36%. Глобальная распространенность ХБП в общей популяции составляет в среднем 13,4%; в США – 15%, в Китае – 14%. Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об

относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории пациентов.

Этиология. Патогенез

Среди ведущих причин возникновения ХБП следует назвать сахарный диабет, артериальную гипертензию с вторичным поражением почек, системный атеросклероз, заболевания клубочков, ожирение и метаболический синдром. Лидирующее место занимают дисметаболические нефропатии, в частности, при формировании терминальной почечной недостаточности.

При этом особое внимание уделяется «неиммунным» факторам патогенеза (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Эти механизмы действуют при хронических поражениях почек любой этиологии; их значимость возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов. Именно эти факторы, наряду с этиологией исходного патологического процесса, определяют прогноз дисфункции почек.

Многие факторы, участвующие в развитии дисфункции почек, одновременно являются установленными сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение, системное воспаление. ХБП общепризнана существенным фактором риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Так, риск смерти у пациентов на этапе ЗПТ вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Факторы риска развития ХБП

а) Немодифицируемые:

- пожилой возраст;
- исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении);
- раса и этнические особенности;
- наследственные факторы (в т.ч. семейный анамнез по ХБП);
- перенесенное острое повреждение почек.

б) Модифицируемые:

- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;

- дислиппротеидемия;
- табакокурение;
- ожирение, метаболический синдром;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- гиперурикемия;
- хроническое воспаление, системные инфекции;
- аутоиммунные болезни;
- патология мочевых путей (инфекция, обструкция, конкременты);
- лекарственная токсичность;
- высокое потребление белка;
- беременность.

в) Основные модифицируемые факторы прогрессирования ХБП:

- персистирующая активность патологического процесса (причины ХБП);
- недостаточный метаболический контроль сахарного диабета;
- артериальная гипертензия;
- альбуминурия/протеинурия;
- гломерулярная гиперфилтрация;
- метаболический синдром;
- ОПП, использование нефротоксичных препаратов;
- осложнения дисфункции почек (минеральные и костные нарушения, дизэлектролитемия, метаболический ацидоз, гиперурикемия, ДЛП);
- высокобелковая диета;
- повышение потребления натрия с пищей.

Основные механизмы патогенеза ХБП

- гиперперфузия, гиперфилтрация и гипертензия в клубочках;
- гипоперфузия почек, гипоксия интерстиция;
- протеинурия;
- гипертрофия структур почек;
- гломерулосклероз, склероз тубулоинтерстиция;
- участие цитокинов, факторов роста;
- высокое потребление белка;
- дислиппротеидемия;
- анемия;
- нарушения минерального обмена; гиперурикемия;

– врожденное уменьшение количества нефронов (олиgoneфрония).

Классификация ХБП

а) Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Обозначение	Характеристика функции почек	Уровень СКФ (мл/мин)
C1	Высокая и оптимальная	Более 90
C2	Незначительно сниженная	60 - 89
C3a	Умеренно сниженная	45 – 59
C3б	Существенно сниженная	30 – 44
C4	Резко сниженная	15 – 29
C5 (Д, Т)	Терминальная почечная недостаточность (хронический диализ, трансплантация)	Менее 15

б) Градации альбуминурии/протеинурии

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
10 – 29 мг/сутки	30 – 299 мг/сутки	300 – 1999 мг/сутки	2000 мг/сутки и более
СПБ менее 0,15 г/сутки	СПБ 0,15 – 0,49 г/сутки	СПБ 0,5 г/сутки и более	СПБ 3,5 г/сутки и более

При формулировке диагноза основного почечного заболевания термин «ХБП» с указанием стадии, а также выраженности АУ/ПУ фиксируются после развернутого нозологического диагноза.

Примеры формулировки диагноза

Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз. ХБП С3а А3.

Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3б, А1.

Мембранозная нефропатия. Нефротический синдром. ХБП С5 Д (гемодиализ с 12.05.2023 г.).

Клиника. Диагностика

а) Клинические признаки возможного наличия ХБП, персистирующие не менее трех месяцев.

Жалобы: изменения цвета мочи, объема диуреза (олигурия, полиурия, никтурия).

Анамнез: любые изменения мочи или почек, выявление факторов риска.

Объективное обследование: отеки, артериальная гипертензия, симптомы уремии, шум в проекции почечных артерий, изменение цвета и объема мочи.

Лабораторные исследования:

– повышение АУ/ПУ; стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин; стойкие изменения в осадке мочи (гематурия, пиурия, цилиндры);

– другие изменения состава крови и мочи (азотемия, дизэлектролитемия, канальцевые дисфункции);

– стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин; вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

б) Визуализирующие инструментальные исследования; данные, выявленные однократно: изменения почек (аномалии развития, кисты, гидронефроз, изменения размеров, структуры и др.).

в) Морфологическое исследование; данные, выявленные однократно:

– признаки активного необратимого повреждения почечных структур (специфические для каждого хронического заболевания почек);

– универсальные маркеры (фиброз и другие признаки хронического патологического процесса).

Критерии диагноза ХБП:

– наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев;

– и/или снижение СКФ менее 60 мл/мин, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек;

– и/или наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно в ходе прижизненного морфологического исследования или при его визуализации.

У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С2-С5Д рекомендуется проведение клинической диагностики системных осложнений дисфункции почек: анемии, артериальной гипертензии, минеральных и костных нарушений, дизэлектролитемии, метаболических нарушений, гиперурикемии, ДЛП. Цель: своевременное выявление, определение лечения, направленного на предупреждение неблагоприятных исходов и/или снижения качества жизни.

У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С1-С5Д рекомендуется проведение клинической диагностики изменений сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, ИБС, коронарной кальцификации и ремоделирования миокарда.

Альбуминурия и протеинурия служат высокоспецифичными признаками повреждения почечных структур; при этом изменение экскреции альбуминурии появляется гораздо раньше изменений протеинурии, позволяя определять начальные стадии медленно прогрессирующего повреждения почек. Диагностическое значение альбуминурии как интегральной характеристики особенно велико для нефропатий при сахарном диабете, артериальной гипертензии, атеросклерозе и др.

Ключевой маркер ХБП – расчетная СКФ, в настоящее время определяется по формуле СКД-ЕРІ.

Основные показания к диагностической нефробиопсии:

- стойкая протеинурия и/или гематурия; после исключения других причин;
- нефритический синдром (острый, быстро прогрессирующий, хронический);
- нефротический синдром;
- необъяснимое снижение скорости клубочковой фильтрации (острое или хроническое);
- уточнение характера поражения почек при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системный васкулит, амилоидоз, множественная миелома и др.).

Лечение. Профилактика

Оптимальной стратегией нефропротекции является комбинация этиопатогенетического лечения и воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза у пациентов с ХБП.

Общность причин (артериальная гипертензия, нарушения углеводного, жирового, пуринового обменов и др.) и механизмов прогрессирования (например, гиперактивация РААС, экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) поражения почек и сердечно-сосудистой системы требует применения методов лечения и профилактики с двойным положительным эффектом: нефро- и кардиопротективным.

Мероприятия по профилактике ХБП в зависимости от ее стадии

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития (первичная профилактика)
С1 (нормальная функция)	Диагностика и лечение основного заболевания почек, нефропротекция. Диагностика кардиоваскулярной патологии, коррекция терапии, кардиопротекция
С2 (начальное снижение)	Мероприятия по стадии С1 + оценка скорости прогрессирования, коррекция терапии
С3 (умеренное снижение)	Мероприятия по стадии С2 + выявление, профилактика и лечение системных осложнений (изменения сердечно-сосудистой системы; анемия, ДЛП, дизэлектrolитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, БЭН)
С4 (выраженное снижение)	Мероприятия по стадии С3 + подготовка к заместительной почечной терапии
С5 (почечная недостаточность)	ЗПТ (по показаниям) + выявление, лечение и профилактика системных осложнений

К ним относятся борьба с ожирением и курением; ограничения потребления натрия, калия, фосфора и белка; коррекция нарушений углеводного обмена; лечение препаратами, подавляющими активность РААС (ингибиторами АПФ, БРА, некоторыми блокаторами кальциевых каналов, препаратами, улучшающими микроциркуляцию и др.). Эффективность лечения пациентов с ХБП следует оценивать по влиянию на комбинированный исход, включающий развитие терминальной ПН и сердечно-сосудистых осложнений.

Мероприятия по терапевтическому изменению стиля жизни при ХБП:

- поддержание регулярной физической активности (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю);
- отказ от табакокурения (с целью снижения риска смерти и злокачественных новообразований);
- возможность принятия мер по снижению массы тела при ожирении (с целью контроля АД, снижения протеинурии, стабилизации СКФ), что усиливает антипротеинурический эффект нефропротекторов.

Эффективная фармакотерапия ХБП с целью нефро- и кардиопротекции включает использование иАПФ или БРА вне зависимости от наличия АГ и сахарного диабета; при отсутствии противопоказаний; с достижением максимально рекомендованной дозировки. Оптимальные комбинации ингибиторов АПФ и БРА – с препаратами из группы блокаторов кальциевых каналов.

Рекомендованный уровень систолического АД (с целью снижения рисков смерти от всех причин) для пациентов с ХБП и грациями альбуминурии А1, А2 составляет 130–139 мм рт.ст. При наличии градации А3, А4 или стойкой протеинурии показано снижение САД до уровня 120–130 мм рт.ст. и ДАД до 80 мм рт.ст. и менее. Следует избегать снижения систолического АД менее 120 мм рт.ст. для предупреждения возможной гипоперфузии жизненно важных органов.

Высокие уровни атерогенных фракций липидов при низком значении ЛПВП являются независимыми предикторами снижения функции почек даже в общей популяции (среди условно здоровых людей). Лечение препаратами из группы статинов рекомендуется для коррекции гипер- и дислипидемии, снижения уровня протеи-

нурии и темпов прогрессирования ХБП. Наиболее эффективны аторвастатин и розувастатин; при их использовании на додиализных стадиях ХБП лечение может быть продолжено в ходе заместительной почечной терапии.

Коррекция почечной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д и уровнем гемоглобина 90–100 г/л проводится препаратами железа с предпочтительным внутривенным введением (целевой ферритин более 100 мкг/л) в сочетании с минимально эффективными дозами препаратов эритропоэтина. При этом следует избегать повышения гемоглобина более 120 г/л.





а) Мочевой синдром

Представлен комплексом патологических изменений анализа мочи, среди которых оценивают альбуминурию/протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию, кристаллурию, бактериурию, а также нарушения относительной удельной плотности мочи.

Этиология

Наиболее часто причинами впервые выявленного мочевого синдрома являются первичные заболевания клубочков и канальцев, вторичные нефропатии (при сахарном диабете, подагрическая, гипертензивная, ишемическая, ассоциированная с ожирением и др.), амилоидоз, миеломная нефропатия, инфекции мочевых путей, нефролитиаз, поликистозная болезнь почек, тромбоз почечных сосудов, патология трансплантата, врожденные нефропатии и др.

Патогенез

Протеинурия – наиболее частый и информативный признак заболевания почечных структур. В нормальных условиях СПБ у взрослых не превышает 150 мг, суточная экскреция альбумина – до 30 мг. Спектр выделяемых с мочой белков обычно представлен как низкомолекулярными (альбумин, трансферрин, церулоплазмин и др.), так и высокомолекулярными (гамма-глобулины и др.).

Протеинурия условно делится на «селективную», в которую входят преимущественно низкомолекулярный альбумин, и «неселективную» с ростом экскреции средне- и высокомолекулярных белков. Кроме того, в моче определяется белок Тамма-Хорсфалла, секретируемый канальцевым эпителием при его повреждении.

Чаще всего потеря белка с мочой отражает дисфункцию фильтрационного барьера базальных мембран клубочков на фоне нарушений внутрипочечной гемодинамики, структурных повреждений подоцитов и элементов мембраны. Другой причиной может стать сниженная реабсорбция плазменных белков в канальцах. При этом потеря белка, как правило альбумина, не превышает 1-1,5 г/сутки. Возникает канальцевая протеинурия при различных тубулопатиях с поражением интерстиция; чаще всего – при интерстициальном нефрите.

Выделяется также «протеинурия переполнения» при избытке в сосудистом русле плазменных белков (гемоглобина, миоглобина, белка Бенса Джонса), которые не успевают реабсорбироваться канальцами. Среди причин – гемолиз, множественная миелома, синдром длительного раздавливания, рабдомиолиз и др.

Диагностика

По степени выраженности выделяется протеинурия нефротического уровня более 3,5 г/сутки, которая входит в клинико-лабораторную картину нефротического синдрома; а также умеренная протеинурия с суточной потерей белка от 0,5 до 3,0 г. В последние годы особое значение придается альбуминурии – выделению с мочой от 30 до 300 мг альбумина в сутки. Являясь важным предиктором многих заболеваний почек, сахарного диабета, артериальной гипертензии, она диагностически значима даже на уровне нормальной экскреции 10–29 мг/сутки.

Показано также, что выраженная и длительная потеря белка с мочой способна повреждать эпителиальные клетки канальцев, повышая синтез провоспалительных и фиброгенных цитокинов и ускоряя процессы фиброза интерстиция. При развитии терминальной почечной недостаточности с прогрессированием нефросклероза и уменьшением фильтрационной поверхности клубочков протеинурия обычно снижается.

Гематурия – присутствие патологического числа эритроцитов при микроскопии осадка центрифугированной порции мочи; различается микрогематурия (1–5 клеток); гематурия (более 5 клеток); макрогематурия, видимая невооруженным глазом.

В 2/3 случаев гематурия имеет внепочечное происхождение, чаще отражает наличие урологических заболеваний: мочекаменной болез-

ни, опухолей почек и мочевых путей, инфекции (при этом дополняет картину восходящая бактериурия), либо связана с нарушением сосудистой стенки (васкулит, тромбоэмболия почечной артерии, тромбоз почечных вен). Кроме того, эритроцитурия может быть симптомом заболеваний крови, патологии сосудов; следствием приема антикоагулянтов, цитостатиков и других лекарственных препаратов; признаком аномалий развития почек и мочевых путей; туберкулеза мочевой системы.

Почечная гематурия чаще возникает при повреждении эпителия канальцев. В ряде случаев эритроциты, в силу высокой деформативности, способны проникать через поврежденную ГБМ и капсулу клубочков, являясь симптомом первичных и вторичных гломерулопатий, ряда семейных нефритов (синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран). Наиболее частые причины гломерулярной гематурии: болезнь Берже (36%), синдром Альпорта (36%), болезнь тонких базальных мембран (28%). Часто она сочетается с артериальной гипертензией, отеками, протеинурией, появлением эритроцитарных цилиндров; входит в структуру острого нефритического синдрома.

Гематурия детализируется в пробе Нечипоренко, трехстаканной пробе; при этом наличие эритроцитов только в первой порции отражает патологию уретры, только в третьей – заболевания простаты, пришеечной части мочевого пузыря; во всех порциях – геморрагический цистит, поражение почечных лоханок и паренхимы почек. Более информативны инструментальные методы: сцинтиграфия, УЗИ, доплерография, КТ, селективная ангиография, урография и пр. Длительность гематурии более 2-3 месяцев, ее семейный характер, сочетание с протеинурией, снижением СКФ являются показанием к нефробиопсии.

Нейтрофильная лейкоцитурия при инфекциях мочевых путей связана с миграцией клеток в зону воспаления. Лимфоцитарная лейкоцитурия более характерна для иммунопатологических гломеруло- и тубулопатий. При лекарственном генезе острого ТИН иногда появляется эозинофилурия. Протеинурия в сочетании с наличием клеток в осадке мочи отражает гломерулярное, либо канальцевое происхождение. При гломерулонефритах с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом протеинурия имеет смешанный генез.

Выявление кристаллурии связано, как правило, с нарушением функции канальцев или с внепочечными заболеваниями. Данный симптом предполагает уточнение генеза кристаллов, прежде всего, по их химическому составу: оксалаты, трипельфосфаты, соли кальция, мочева кислота и др. Обычно встречается при мочекаменной болезни, некоторых дисметаболических нефропатиях: оксалатной, подагрической и пр. Избыток фосфатов наблюдается при гиперпаратиреозе и синдроме Фанкони.

Цилиндры в моче представляют собой слепки канальцев. Так, гиалиновые состоят из канальцевых белков (Тамма-Хорсфалла); зернистые – из свернувшегося белка с элементами лейкоцитов и клеток эпителия. Восковидные цилиндры типичны у больных с нефротическим синдромом, включают большое количество липидов и сывороточный белок. Эритроцитарные цилиндры определяются в моче при значимой гематурии любого генеза; лейкоцитарные – обычно при воспалительных процессах в мочевыводящих путях и полостной системе почек.

На первом этапе изучения мочевого синдрома исключается его экстраренальное происхождение, используя комплекс лабораторных и инструментальных исследований в объеме возможностей урологического (общехирургического) стационаров. Проводится углубленный поиск критериев опухолей, неспецифической инфекции, туберкулеза, синдрома обструкции мочевых путей, аномалий развития и пр.

Следующим этапом служит определение изолированного характера мочевого синдрома, либо его сочетание с рядом клинико-лабораторных синдромов, свойственных первичным и вторичным нефропатиям. При этом наблюдение за пациентом и оценка полученных результатов осуществляются в условиях терапевтического отделения совместно с нефрологом, либо в нефрологическом стационаре. При необходимости для окончательной верификации нефропатии как причины стойкого мочевого синдрома используется пункционная биопсия почек.

б) Нефротический синдром (НС)

НС – клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий следующие компоненты:

а) обязательные: отечный синдром вплоть до анасарки; протеинурия 3,5 г в сутки и более, гипоальбуминемия менее 30 г/л;

б) факультативные: гипер- и дислипидемия, гиперфибриногенемия, гипокальциемия, гипокальциурия, остеопороз, иммунодепрессия (снижение концентрации IgG).

Нефротический синдром относится к так называемым «большим» синдромам тяжелого поражения почек. Его составные части: поражение почек, сердца, наличие белка в моче – описаны еще основоположником современной нефрологии Ричардом Брайтом.

Этиология

Нефротический синдром встречается при всех вариантах хронических заболеваний клубочков, БПГН, амилоидозе, поражении почек при сахарном диабете; системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, васкулиты); встречается также при тяжелой хронической сердечной недостаточности, опухолях, гемобластозах, инфекционном эндокардите и ряде других хронических инфекций. При исходно внепочечных заболеваниях данный синдром развивается за счет формирования вторичного гломерулонефрита, либо амилоидоза.

Патогенез

Возникновению НС могут предшествовать генетические дефекты мембранных белков: нефрина, подоцина, альфа-актинаина; действие токсинов, вирусов. В основе патогенеза лежат повреждение гломерулярной базальной мембраны, смена ее электрического заряда с нарастающей потерей белка с мочой. Падение уровня общего белка и альбумина в крови вызывает снижение онкотического давления плазмы крови, приводит к ее перемещению в ткани. При этом формируется гиповолемия с падением ОЦК, угрозой гиповолемического шока. Тяжелому нефротическому синдрому свойственна глубокая гипоальбуминемия – до 10–15 г/л (в норме – 35 г/л и выше).

Развитие отеков (до степени анасарки) связано как с гипопроteinемией, так и с ростом реабсорбции натрия, повреждениями транспортных систем канальцев. Кроме того, значительно снижается фильтрация натрия в клубочках. Параллельно растут синтез липопротеинов в печени, снижение их катаболизма, потеря с мочой липорегулирующих веществ. Это приводит к гиперлипидемии, что в со-

четании с гиперкоагуляцией резко повышает риск тромбозов и тромбоэмболии.

Классификация

Выделяют врожденный и приобретенный НС. К причинам первого варианта относятся некоторые вирусные инфекции (ВИЧ, цитомегаловирус), мутации ряда генов, кодирующих белки в структуре подоцитов. Приобретенный нефротический синдром подразделяется на первичный и вторичный.

Первичный НС возникает при таких формах заболеваний клубочков, как болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, МБПГН, а также при некоторых гломерулопатиях (фибрилярной, иммунотактоидной). Так, при мембранозной нефропатии нефротический синдром развивается в дебюте у 30–40% больных, на стадии развернутой клинической картины – до 80%.

Основные причины вторичного НС:

а) системные заболевания соединительной ткани (СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты и др.);

б) парапротеинемии (множественная миелома, смешанная криоглобулинемия);

в) сахарный диабет, амилоидоз, подострый инфекционный эндокардит;

г) опухоли, бактериальные и вирусные инфекции, действие лекарств.

По характеру течения НС выделяются:

– циклическое – эпизоды нефротического синдрома с полными ремиссиями (спонтанными или на фоне терапии);

– рецидивирующее – с характерными частыми обострениями и короткими ремиссиями;

– персистирующее – при отсутствии ремиссий более двух лет.

Клиника

Клинические проявления – отеки, в т.ч. полостные (гидроторакс, гидроперикард, асцит), иногда достигающие уровня анасарки. Типичны также ускоренное прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, поражение костей в виде остеомаляции.

Среди наиболее частых осложнений НС – инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), особенно на фоне иммуносупрессив-

ной терапии; усугубление артериальной гипертензии с частой рефрактерностью к проводимой терапии, ускоренное прогрессирование почечной недостаточности.

Характерным и тяжелым осложнением является гиповолемический шок («нефротический криз»), в основе которого лежит прежде всего гиповолемия со снижением ОЦК до 1,0–1,5 л (при норме 4–6 литров). При этом возрастает объем внеклеточной жидкости. Появляется снижение диуреза, анорексия, рвота, диарея, боли в животе, мигрирующая кожная эритема, лихорадка на фоне анасарки и глубокой гипоальбуминемии. Наибольшую опасность представляет гиповолемический шок с гипотонией, сосудистым коллапсом, который может привести к острому повреждению почек.

Группа сосудистых осложнений включает тромбоэмболию легочной артерии и ее ветвей, тромбозы почечных сосудов с инфарктом паренхимы. При длительном течении нефротического синдрома ускоряется развитие атеросклероза с возможными сосудистыми катастрофами (инфаркты миокарда, инсульты).

Таким образом, появление нефротического синдрома в клинике первичных или вторичных нефропатий всегда отражает более тяжелое течение основного заболевания, вызывает почечную дисфункцию и значительно повышает риск неблагоприятного прогноза.

Диагностика

В рамках дифференциальной диагностики на первом этапе целесообразно исключить амилоидоз и паранеопластический нефротический синдром. С этой целью выполняются гистологическое исследование (биопсия почек, слизистой оболочки прямой кишки, десны), оценка опухолевых критериев, компьютерная и/или магнитно-резонансная томография, при сосудистых осложнениях – ультразвуковая доплерография сосудов почек.

Диагностика группы системных васкулитов и системной красной волчанки проводится с использованием гистологических данных (кожно-мышечный лоскут, биопсия почек), определением специфических антител, инструментальных методик.

В группе первичных ГН окончательный диагноз устанавливается после комплексного исследования нефробиоптата с применением светооптической, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии.

Важность определения этиологии нефротического синдрома объясняется, во-первых, возможностью устранения причинного фактора (купирование инфекции, удаление очага нагноения, опухоли); во-вторых, более целенаправленной становится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Лечение

Содержание белка в рационе: при высокой протеинурии – 0,8-1,0 г/сутки, показана растительная диета. При СКФ менее 60 мл/мин и протеинурии нефротического уровня – 0,8 г/сутки, при этом не следует снижать потребление белка менее 0,6 г/сутки.

При установленном клинико-морфологическом диагнозе основного заболевания клубочков ремиссия нефротического синдрома достигается с помощью иммуносупрессивной терапии (ГКС, цитостатики, ГИБП, их комбинации), методов эфферентной терапии (плазмаферез, ультрафильтрация, криоплазмасорбция), диуретиков. С целью антипротеинурического эффекта могут использоваться блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, БРА) с постепенным повышением дозы до максимально переносимой.

Статины оказывают нефрокардиопротективное действие; снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин. Назначаются также при наличии ДЛП с оценкой эффекта через 4–12 недель, с мониторингом уровня печеночных трансаминаз.

Профилактика тромбоэмболических осложнений НС (гепарин 5 тыс ЕД дважды в день) показана при альбумине крови ниже 25 г/л, протеинурии более 10 г/сутки, индексе массы тела более 35 кг/кв. м, ХСН III-IV ФК, перенесенных ортопедических или абдоминальных операциях. Снижение или отмена гепарина выполняются при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

в) Острый нефритический синдром (ОНС)

ОНС – внезапно возникший клинико-лабораторный симптомокомплекс, для которого характерна триада признаков:

- отеки;
- изменения в моче с преобладанием гематурии;
- быстро развивающаяся артериальная гипертензия.

Выделяются впервые состоявшийся и рецидивирующий варианты, а также неосложненное и осложненное течение.

Этиология

Среди причин возникновения нефритического синдрома преобладают первичные и вторичные гломерулонефриты.

В группе первичных ГН наиболее часто острый нефритический синдром встречается при мембранопролиферативном гломерулонефрите, быстро прогрессирующем ГН, остром постстрептококковом гломерулонефрите, а также при IgG-нефропатии (варианте мезангиопрولیферативного ГН).

Вторичные нефриты, ассоциированные с инфекциями, проявляются типичным ОНС при инфекционном эндокардите, сепсисе, гепатитах В и С, токсоплазмозе. Острый нефритический синдром свойственен также вторичным ГН при системных заболеваниях: СКВ, васкулитах с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра (АНЦА – ассоциированные, IgA – васкулит и др.); осложненной системной склеродермии.

Патогенез

Острый нефритический синдром всегда соответствует высокой активности основного процесса и может быть либо первым проявлением ГН, либо возникнуть как критерий более тяжелого течения уже сформировавшегося поражения почек.

Изменения в анализе мочи (преобладающая гематурия, реже протеинурия, асептическая лейкоцитурія) отражают повреждение базальных мембран клубочков и канальцев с повышенной их проницаемостью. Лейкоцитурія обычно не более 30–40 в поле зрения, представлена, в основном, лимфоцитами, не сопровождается бактериурией. Протеинурия, как правило, умеренная, не превышает 1-2 г/сутки.

Артериальная гипертензия вызвана нарушениями натриевого гомеостаза, задержкой жидкости, активацией РААС на фоне иммунного воспаления в нефронах и нередко на фоне быстрого развития приобретает рефрактерное течение. Отеки при остром нефритическом синдроме связаны, в основном, с задержкой почками натрия и жидкости, а также с гипоальбуминемией.

Клиника

Периферические отеки развиваются быстро, в течение нескольких дней. Это сопровождается ростом АД, преимущественно диастолического, резкой головной болью, в ряде случаев снижением диуреза до уровня олигурии.

В анализах мочи выявляются гематурия вплоть до макрогематурии с изменением цвета, лейкоцитурия; протеинурия обычно не достигает нефротического уровня. При вторичных гломерулонефритах, кроме проявлений нефритического синдрома, ярко выражены общие признаки системных процессов (лихорадка, боли в мышцах, артралгии, геморрагии, симптомы поражения миокарда, гепатолиенальный синдром и др.).

Из осложнений нефритического синдрома наиболее характерны гипертонические кризы вплоть до эклампсии и мозговой комы, острая недостаточность мозгового кровообращения, острая левожелудочковая недостаточность, олигоанурическое острое повреждение почек с нарастанием артериальной гипертензии, отеками и значительным мочевым синдромом.

Диагностика

Выполняется комплекс диагностических исследований: оценка изменений в анализах крови, мочи; определение состояния функции почек; установление основного заболевания с использованием инструментальных и морфологических методов (в первую очередь, нефробиопсии).

Практически важно уже на первом этапе дифференциальной диагностики выделить БПНГ как наиболее тяжелый вариант среди возможных причин острого нефритического синдрома с быстрым развитием полиорганных нарушений, почечной дисфункции и необходимостью экстренной терапии.

Лечение

Проводится комплексная патогенетическая терапия основного заболевания (иммуносупрессоры, ГКС, ГИБП), антигипертензивная и нефропротективная терапия, диуретики; методы эфферентной терапии. В ОРИТ выполняются мероприятия неотложной помощи при возникновении осложнений. Наличие клинико-лабораторной картины тяжелого острого повреждения почек, как правило, требует ранней заместительной почечной терапии.

г) Синдром артериальной гипертензии при ХБП

В соответствии с критериями ВОЗ и других международных и российских профессиональных организаций под артериальной гипертензией понимают состояние, при котором уровень систолического

ского АД равен или превышает 140 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД равен или превышает 90 мм рт. ст. при трех измерениях АД.

Одними из первых подчеркивали взаимосвязь поражения почек и АГ Ричард Брайт (1831) и Франц Фольгард (1914).

Артериальные гипертензии, патогенетически связанные с нефрологической патологией, представляют самую большую группу вторичных АГ. При сохранной функции почек частота гипертензии почти в четыре раза превышает этот показатель в общей популяции. При снижении функции встречаемость почечной гипертензии возрастает и на стадии терминальной ПН достигает 85–90%.

При отсутствии эффекта от длительного использования схем антигипертензивной терапии, включающих комбинацию из трех классов препаратов (включая диуретик), АГ относится к разряду рефрактерных. В ряде случаев подобный вариант гипертензии может приобретать злокачественное течение. Среди возможных причин такой трансформации – БПГН с высокой активностью, стенозирование или тромбоз почечных сосудов, некоторые медикаментозные нефропатии, в частности, цитостатические (циклоsporиновые).

Классификация

Нефрогенные АГ подразделяются на две группы:

- а) возникающие при паренхиматозных заболеваниях почек – ренопаренхиматозные;
- б) реноваскулярные – развивающиеся при стенозе почечных артерий со стойкой гипоперфузией нефронов.

Отдельно рассматривают также ренопривные АГ, формирующиеся после одно- или двусторонней нефрэктомии.

Этиология

В группу паренхиматозных заболеваний почек с возможным формированием артериальной гипертензии включают гломерулонефриты, интерстициальные нефриты, вторичные нефропатии различного генеза, поликистозную болезнь почек взрослых. Нефрогенная АГ во всех случаях классифицируется как категория высокого или очень высокого риска осложнений, прежде всего, кардиоваскулярных.

Синдром АГ чаще выявляется при первичных и вторичных (системная красная волчанка, системные васкулиты) заболеваниях клу-

бочков, достигая в среднем частоты 50–60%, а при таких вариантах, как мембранопролиферативный ГН и ФСГС, артериальная гипертензия выявляется у 70–85% пациентов.

Патогенез

Основу патогенеза нефрогенной артериальной гипертензии составляет комплекс механизмов, среди которых необходимо выделить задержку натрия и воды, дефекты регуляции прессорных и депрессорных гормонов, дисфункцию эндотелия.

Наиболее существенным фактором служит значимое уменьшение экскреции натрия с увеличением объема внеклеточной жидкости и сердечного выброса. Растет чувствительность сосудистой стенки к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормонов (АТ-II, катехоламинов, вазопрессина и пр.). Эти изменения приводят к росту периферического сопротивления и общего почечного сосудистого сопротивления. Нарушения почечной гемодинамики как следствие воспалительных и/или склеротических процессов в почечной паренхиме активируют РААС, способствуют росту синтеза АТ-II, альдостерона, ренина. Дальнейшее сужение сосудов почечных клубочков сопровождается нарастанием общего периферического сопротивления (ОПС).

Под влиянием активации симпатической нервной системы стимулируется секреция норадреналина, таких катехоламинов, как нейропептид Y. Это приводит к повышению ОПС и формированию характерного гиперкинетического типа кровообращения. Следует отметить резкое снижение синтеза депрессорных гормонов при патологии почек. Еще одним мощным фактором патогенеза является дисбаланс в системе эндотелия: снижение уровня простаглицина, оксида азота и увеличение концентрации в крови эндотелинов, тромбксана. Особенностью генеза реноваскулярной АГ служит локально-почечная и системная активация РААС с первичной гиперренинемией.

Одним из важных последствий прогрессирования артериальной гипертензии становится формирование тубулоинтерстициального фиброза, приводящего к резкому ускорению темпа необратимого снижения функции почек.

Клиника

Клиническая картина почечной АГ, как правило, соответствует основным симптомам эссенциальной АГ и характеризуется разно-

образом проявлений. Выраженность гипертензии во многом зависит от клинико-морфологических вариантов почечной патологии. В то же время, АГ как признак роста активности основного процесса может по срокам развития опережать традиционные проявления: мочевого синдром с протеинурией, гематурией; признаки почечной дисфункции (рост креатинина сыворотки, снижение СКФ); рено-васкулярная патология (данные доплерографии, КТ-ангиографии, резистентный характер артериальной гипертензии и др.).

Более тяжелое течение АГ часто наблюдается при быстро прогрессирующих формах нефритов, МБПГН, фокальном сегментарном гломерулосклерозе, склеродермической почке; после перенесенного острого кортикального некроза. Рост частоты артериальной гипертензии выявлен при первичных и вторичных нефропатиях с гиперурикемией и гиперлипидемией, играющих роль независимых факторов повышения артериального давления.

Среди осложнений ренопаренхиматозной АГ выделяются ускоренное развитие атеросклероза, ИБС, аритмии, эпизоды сердечной астмы и отека легких. Отдельно рассматриваются гипертонические кризы, а также более быстрое прогрессирование нефросклероза: в терминальной стадии почечной недостаточности АГ выявляется у 80–100% пациентов; при этом характер основного заболевания установить удастся не всегда.

Наиболее опасным можно считать формирование злокачественной артериальной гипертензии. Она возникает при диффузных заболеваниях почек в 10% и проявляется стойким повышением диастолического АД до 130 мм рт.ст. и более, гипертензивной энцефалопатией, некротизирующим артериолитом сетчатки, микроангиопатической гемолитической анемией; левожелудочковой недостаточностью, отеком легких и, наконец, острым повреждением почек с нарастающей азотемией и олигурией. Из них поражение сосудов глаз и высокое диастолическое АД служат диагностическими критериями злокачественной АГ.

Диагностика

Исходно требуется достоверная (в т.ч. морфологическая) диагностика основного почечного заболевания. Оценка тяжести синдрома артериальной гипертензии, риска повреждений органов-мишеней при паренхиматозных заболеваниях почек выполняется на ос-

новании суточного мониторирования АД, наряду с комплексным определением функционального состояния сердечно-сосудистой системы, системного метаболизма, гормонального статуса.

Дифференциальная диагностика проводится между паренхиматозными заболеваниями почек (первичные и вторичные нефриты), атеросклеротическим (реже – фибромускулярным) поражением почечных артерий, первичным гиперальдостеронизмом, феохромоцитомой. При злокачественном течении АГ дополнительно требуется участие в диагностике и других специалистов: офтальмологов, неврологов, кардиологов и др.

При кризовом течении артериальной гипертензии с практических позиций целесообразно выделять следующие варианты гипертонических кризов:

а) неосложненные, требующие срочной помощи (диастолическое АД более или равно 120 мм рт.ст.; при отсутствии отчетливого острого поражения органов-мишеней);

б) осложненные, требующие экстренной помощи (диастолическое АД более или равно 120 мм рт.ст.; при наличии острого поражения органа-мишени: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, отек легких; острое нарушение мозгового кровообращения; острое повреждение почек).

Лечение

Снижение потребления соли до 3-4 г/сутки (натрий менее 2 г/сутки). На этапе ХБП С3б-С5 целесообразно уменьшение белка в рационе менее 0,8 г/кг/сутки с использованием растительного белка, овощей, фруктов.

Основные группы антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ, БРА, их комбинации с блокаторами кальциевых каналов; гидрхлоротиазид или индапамид при СКФ более 30 мл/мин., петлевые диуретики при СКФ менее 30 мл/мин. Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон, финеренон) для пациентов с ХБП С1-С3 и альбуминурией А2 и более могут применяться с целью снижения потери белка и уровня артериального давления.

Целевые уровни АД

У пациентов с ХБП С1-С5 и грациями альбуминурии А1-А2 (экскреция менее 300 мг/сутки) рекомендуется снижение систолического АД до уровня 130–139 мм рт.ст. с целью уменьшения рис-

ков смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов с ХБП С1-С5 при наличии АГ и градаций альбуминурии/протеинурии А3-А4 или стойкой протеинурии более 0,5 г/сутки показано снижение систолического АД до уровня 120–130 мм рт.ст. и диастолического АД до 80 мм рт.ст. и менее (при отсутствии противопоказаний).

Важным условием антигипертензивной терапии пациентов с ХБП и артериальной гипертензией становится максимальная индивидуализация применяемой схемы; при этом не следует снижать систолическое АД менее 120 мм рт.ст. для предупреждения возможной гипоперфузии жизненно важных органов (почек, мозга и сердца) и связанных с ней нежелательных эффектов.

Необходим мониторинг уровня СКФ на фоне лечения; некоторое обратимое снижение СКФ закономерно, в частности, при начале использования иАПФ или БРА, и не требует прекращения терапии. Однако при снижении СКФ более чем на 20% от исходного уровня его причины необходимо проанализировать с привлечением врача-нефролога, а лечение должно быть модифицировано.

д) Анемический синдром при ХБП

Определение. Частота при ХБП

Анемия при ХБП: снижение гемоглобина у взрослых женщин – менее 115 г/л; у взрослых мужчин – менее 135 г/л; у мужчин и женщин старше 70 лет – менее 120 г/л.

Первое описание анемии при почечной недостаточности принадлежит Ричарду Брайту (1836). Х.В. фон Цимссен в 1895 г. писал: «Систематическое исследование гемоглобина, наряду с другими методами, призвано играть значительную роль для суждения о ходе болезненного процесса при хронических почечных страданиях».

В зависимости от стадии ХБП меняется ориентировочная частота анемического синдрома. Так, при стадии С2 он выявляется у 5% пациентов; С3 – 10–20%; С4 – 60%; С5 – до 80–90%.

К факторам риска анемии относятся: женский пол, хроническая кровопотеря, хроническое воспаление, поражение почек при сахарном диабете, гемоглобинопатии, низкий сердечный выброс (анемия при ХСН IV ФК – в 80% случаев); тяжелый гиперпаратиреоз в ходе

ЗПТ с развитием фиброза костного мозга; длительный прием ингибиторов АПФ, цитостатиков.

Классификация

По степени тяжести выделяются следующие варианты (кроме случаев апластической анемии):

- легкая – Нв не ниже 90 г/л;
- средней тяжести – Нв 90 – 70 г/л;
- тяжелая – Нв ниже 70 г/л.

Патогенез

Среди основных патогенетических механизмов анемии следует выделить дефицит синтеза ренального эритропоэтина. Причиной служат диффузный фиброз тубулоинтерстиция при хронических заболеваниях клубочков и канальцев, а также последствия прямого повреждения тубулярных клеток при остром повреждении почек.

В генезе анемического синдрома участвуют такие факторы, как влияние уремического окружения при терминальной ПН; действие провоспалительных цитокинов при анемии хронического воспаления; скрытые кровопотери; угнетение эритропоэза под действием токсинов, цитостатиков; дефицит железа, витамина В-12 и фолатов с развитием резистентности костного мозга к эритропоэтину. Достоверно влияют на развитие анемии уровни протеинурии и альбумина сыворотки крови, величина СКФ и среднего артериального давления, а также состояние тубулоинтерстиция.

Особенностью поражения почек при сахарном диабете служит ранняя анемия, возникающая за счет дисфункции канальцев, ухудшения кровотока в перитубулярных капиллярах с нарушением синтеза в них эритропоэтина, в том числе на фоне автономной полинейропатии.

Клиника

Одно из первых описаний картины анемического синдрома, часто наблюдавшегося у молодых девушек, принадлежит J. Lange (1554 г.). Оно включало резкую бледность, одышку, сердцебиение, извращение вкуса и обоняния, боли в животе, метеоризм, запоры и получило название «*de morbo virgineo* – болезнь девственниц».

Клиника нефропатий, осложненных анемией, представлена, наряду с собственно анемическим синдромом, проявлениями кардиомиопатии, сидеропении, вторичного иммунодефицита, нарушения

ми когнитивной и половой функций, снижением физической активности.

Анемия при ХБП ассоциирована с застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка. У пациентов с сахарным диабетом прогрессирование анемии приводит к более быстрому прогрессированию почечной дисфункции, к развитию и утяжелению таких осложнений, как ретинопатия, вторичная нефропатия.

Таким образом, анемия рассматривается в качестве независимого фактора риска смерти от любой причины, ускорения темпа прогрессирования ХБП вплоть до терминальной ПН. Анемия при ХБП участвует в формировании «кардиоренального анемического синдрома», в результате у пациентов ухудшается качество жизни, растут частота сердечно-сосудистых осложнений и число госпитализаций.

Диагностика

По своим основным характеристикам анемия при ХБП является гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной. Концентрация гемоглобина отражает степень анемии. Морфологическим признаком эритропоэтической активности считается число ретикулоцитов периферической крови, которое, как правило, понижено при анемии с гипорегенерацией эритропоэза.

Диагностическое значение имеют такие клеточные характеристики, как средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), которые суммарно характеризуют тип анемии. Для исключения первичных дефектов развития эритроидных клеток целесообразно выполнение стеральной пункции.

В то же время, при сопутствующем дефиците витамина В-12 (в частности, у 10% пациентов на хроническом гемодиализе) может определяться макроцитоз эритроцитов, а недостаток железа часто приводит к микроцитозу. Есть данные, что предиктором анемии может считаться снижение гемоглобина на 15% (в пределах нормы) у мужчин при хронической болезни почек С2-стадии.

Необходимый мониторинг обмена железа включает оценку его запасов – по уровню ферритина; доступности для эритропоэза – по насыщению циркулирующего трансферрина. О железодефицитном состоянии можно судить по проценту гипохромных эритроцитов, определяемых с помощью поточной цитофлуометрии. Индикатором

запасов железа в костном мозге служит содержание гемоглобина в ретикулоцитах.

Показатели ферритина ниже 100 мкг/л при ХБП диагностически значимы при нехватке железа; уровень менее 30 мкг/л соответствует тяжелому дефициту железа с отсутствием его запасов. О нормальных резервах железа говорит содержание ферритина не менее 300 мкг/л. Показатель насыщения трансферрина железа в норме составляет от 20 до 45%; при его падении ниже 15% обязательной является терапия препаратами железа. В последние годы критериями начала восполнения дефицита железа (в соответствии с международными рекомендациями) служат гематокрит менее 30% и ферритин ниже 500 мкг/л.

Следует учитывать, что показатель ферритина может быть недоостоверен (повышен в 2-4 раза) при следующих условиях: наличие активного воспалительного процесса, патологии печени, при опухолях, в течение недели после внутривенного введения железа.

Лечение

Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д показано лечение препаратами железа (с предпочтительным внутривенным введением – Венофер, Феринжект), Ферлатум – раствор для приема внутрь, или их сочетанием с препаратами ЭПО.

Следует индивидуально подбирать дозы и частоту введения препаратов железа с учетом лабораторной оценки запасов, уровня Нв и его динамики в ответ на терапию и использование ЭПО. Необходимо поддержание пула железа с уровнем насыщения трансферрина более 20% и/или ферритина более 100 мкг/л, оптимальными показателями гемоглобина. При этом достигается повышение эффективности препаратов ЭПО и снижение их дозировки.

Позитивные эффекты ЭПО: снижение гипоксии, риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности; защита цитоскелета подоцитов, рост качества жизни. Риски: сгущение крови, тромбозы, рост артериального давления, ухудшение рено- и кардиоваскулярного прогноза.

Терапия препаратами ЭПО в минимально эффективных дозах для коррекции почечной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д должна начинаться при уровне Нв 90–100 г/л, насыщении трансферрина более 20% и ферритине более 100 мкг/л. При этом целесообразно

но поддержание гемоглобина в диапазоне 100–120 г/л. Препараты ЭПО используются в два этапа: фаза коррекции с достижением целевого уровня Нв не позднее 4 месяцев с начала терапии; фаза поддерживающего лечения. Оптимальными средними дозами ЭПО следует считать не более 10 000 Ед в неделю.

Рекомендации по лечению взрослых пациентов с ХБП на додиализном этапе:

а) при Нв 100 г/л и выше терапия препаратами эритропоэтина не показана;

б) при гемоглобине менее 100 г/л до начала применения ЭПО следует оценить ответ на предшествующую терапию железом, скорость падения гемоглобина, риски лечения препаратами ЭПО; решение о начале применения ЭПО принимается индивидуально;

в) не использовать ЭПО при гемоглобине более 115 г/л.

В исключительных случаях допустимо применение гемотрансфузий:

– необходимость быстрой коррекции тяжелой анемии (Нв менее 50–60 г/л) после массивных кровопотерь с гемодинамической нестабильностью на фоне кардиоваскулярной патологии;

– резистентность к препаратам эритропоэтина или их непереносимость;

– хронические кровопотери с критическим снижением гемоглобина;

– подготовка пациента к операции на фоне выраженной анемии.

Кроме непереносимости препаратов ЭПО, возможно также развитие резистентности к ним, что наблюдается примерно у 10% пациентов, получающих этот вид терапии. Причинами недостаточного ответа на ЭПО являются функциональный или абсолютный дефицит железа, хроническое воспаление, опухоли, гемобласты; длительный прием иАПФ и БРА, аллопуринола, миелосупрессантов. Восполнение нехватки железа, корректировка других видов лечения могут снизить частоту резистентности к эритропоэтинам.

е) Острое повреждение почек (ОПП)

Определение

ОПП: повышение креатинина плазмы на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 часов или повышение креатинина плазмы в полтора раза и более по сравнению с исходным уровнем; если известно (или пред-

полагается), что это произошло в течение предшествующих семи дней; или снижение объема мочи менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов.

С точки зрения прогноза важна трактовка ОПП как острого потенциально обратимого повреждения почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек.

Эпидемиология

Частота ОПП растет и составляет до 288 эпизодов на 100 тысяч населения, что связано с ростом ХБП, особенностями медикаментозной терапии. В 95% случаев ОПП диагностируется в стационарах; при этом внутригоспитальная летальность достигает 30% и не имеет тенденции к снижению. Наиболее частой причиной всех вариантов ОПП (до 50%) остаются тяжелая политравма и послеоперационные осложнения при обширных хирургических вмешательствах.

Этиология. Патогенез

К факторам риска развития ОПП относятся: сахарный диабет, распространенный атеросклероз, портальный цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, подагра, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, перенесенные операции на сердце и крупных сосудах; различные нефропатии (в т.ч. первичные и вторичные заболевания почек с тяжелым нефротическим синдромом, поликистозная болезнь почек взрослых, стеноз почечных артерий).

Выделяются три этиопатогенетических варианта острых повреждений почек.

1. Преренальный (ишемический) вариант ОПП

Этиология:

а) гиповолемия: травмы, шок, массивный распад тканей, острое кровотечение, ожоговая болезнь, обезвоживание, сепсис;

б) падение сердечного выброса: кардиогенный или аритмический шок, миокардит, ХСН, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия;

в) системная артериальная вазодилатация: эндотоксический шок, анафилактический шок, декомпенсированный метаболический ацидоз, передозировка антигипертензивных препаратов.

Патогенез: тяжелые нарушения микроциркуляции при шоковых состояниях с расстройством центральной гемодинамики; следстви-

ем становится внутривисочечная вазоконстрикция приносящих артериол с острой ишемией коркового слоя и резким падением фильтрации в клубочках.

Наиболее распространенная форма ОПП с частотой от 40 до 70% всех случаев.

2. Ренальный вариант ОПП

Этиология:

а) острый канальцевый некроз: острая некомпенсированная гиповолемия, действие токсинов, лекарств, рентгеноконтрастов; внутривисочечная обструкция при синдроме длительного раздавливания, рабдомиолизе, острой мочевиновой нефропатии;

б) острый тубулоинтерстициальный нефрит: лекарственный (антибиотики, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, диуретики), инфекционный;

в) поражение внутривисочечных сосудов: тромбоз почечной артерии, почечной вены, некротизирующий васкулит, атеросклеротическая эмболия, острый ДВС-синдром.

Патогенез: диффузное повреждение базальных мембран с падением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, внутривисочечная вазоконстрикция, отек интерстиция, сдавление канальцев.

Острый канальцевый некроз вызван тяжелым повреждением цитоскелета клеток тубулярного эпителия с их ишемией, отслойкой и ростом мембранной проницаемости. Рабдомиолиз приводит к обширной обструкции канальцев миоглобиновыми цилиндрами с нарушениями внутривисочечной гемодинамики.

Частота ренальных острых повреждений почек составляет 25–40%.

3. Постренальный вариант ОПП

Этиология:

а) обструкция мочеточника, уретры: конкременты, сгустки, опухоль; стриктуры, воспаление.

б) поражение мочевого пузыря: конкременты, туберкулез, гиперплазия и опухоли простаты.

Патогенез: уростаз с последующим повреждением (сдавлением) канальцев вплоть до некроза, с интерстициальным отеком и тубулярной обструкцией. В ряде случаев даже односторонняя закупор-

ка мочевыводящих путей может послужить причиной острого повреждения почек.

Относительно редкая форма ОПП наиболее распространена среди лиц старше 60 лет, особенно с наличием сахарного диабета и значимых неврологических расстройств как причин острого нарушения оттока мочи из мочевого пузыря.

Таким образом, различные по этиологии виды ОПП объединены общими механизмами патогенеза, среди которых следует выделить, прежде всего, диффузные повреждения канальцев с резким нарушением реабсорбции и других тубулярных функций, массивным отеком интерстиция, обструкцией канальцев. В формировании острой почечной дисфункции участвуют гуморальные факторы: активация РААС, повышение уровня эндотелинов, катехоламинов, рост синтеза провоспалительных цитокинов и др. Важную роль в развитии острого повреждения почек играют нарушения внутрпочечной гемодинамики со спазмом, микротромбозом артериол и падением клубочковой фильтрации.

В качестве особой формы выделяют ОПП в рамках полиорганной недостаточности, которое возникает у 1/3 пациентов в отделениях интенсивной терапии. У этого контингента почечная дисфункция носит смешанный характер с чертами как преренальной, так и ренальной этиологии. Наличие сердечной, дыхательной, печеночной недостаточности, тяжелой энцефалопатии с отеком мозга в сочетании с повреждением почек и падением скорости клубочковой фильтрации приводит к высокой летальности (до 80–90%).

Клиника

Стратификация ОПП по тяжести

Стадия 1: креатинин крови в 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение более чем на 26,5 мкмоль/л; диурез менее 0,5 мл/кг/час за 6–12 часов.

Стадия 2: креатинин крови в 2,0-2,9 раза выше исходного; диурез менее 0,5 мл/кг/час за 12 и более часов.

Стадия 3: креатинин крови в 3 раза выше исходного или повышение до 353,6 мкмоль/л и более, или начало заместительной почечной терапии, снижение СКФ менее 35 мл/мин.

В клинической картине олигурических ОПП выделяются четыре периода.

1. Начальное действие этиологического фактора включает развитие симптомов острого нарушения гемодинамики вплоть до сосудистого коллапса, острой обструкции мочевых путей; могут проявляться также экстраренальные признаки основного заболевания: лихорадка, отеки, дизэлектrolитемия, анемия, желтуха и др.

2. Олигоанурический период характеризуется жизнеугрожающими полиорганными нарушениями. Среди них резкое уменьшение (менее 200 мл за 12 часов) или прекращение диуреза (анурия наблюдается в 5–10% случаев), нарастание азотемии и уремической интоксикации (анорексия, рвота, симптомы перикардита) вплоть до коматозного состояния, массивные периферические и полостные отеки; возможно острое развитие отека легких, мозга. В тяжелых случаях ежедневный прирост креатинина составляет более 88–177 мкмоль/л, мочевины – более 5 ммоль/л, калия крови – более 0,5 ммоль/л. Гиперкалиемия может сопровождаться аритмиями, энцефалопатией.

Метаболический ацидоз способствует возникновению гипотонии, снижению сердечного выброса, угнетению ЦНС. На 3-4-е сутки развивается нормохромная нормоцитарная анемия, при этом срок жизни эритроцитов в циркуляции сокращается в два раза.

Особенностью этого периода можно считать частое присоединение острых инфекций: на фоне выраженного иммунодефицита это осложнение диагностируется более чем у половины больных. Типичны поражения легких, мочевых путей, брюшной полости, инфицирование операционных ран. Генерализация инфекции приводит к развитию септицемии, кандидозного сепсиса, острого эндокардита, перитонита и служит одной из причин летальных исходов.

3. Восстановление диуреза знаменует постепенный переход от олигоанурии к полиурии, достигающей иногда 5-8 л/сутки. Резко возросший диурез сохраняется до 3-4 недель, за это время происходит постепенная нормализация уровня креатинина, мочевины. На этом фоне может проявиться синдром «сольтеряющей почки» с дегидратацией, гипонатриемией, гипокалиемией и риском аритмических осложнений, гипокальциемией (угроза тетании, бронхоспазма).

4. Период выздоровления, длящийся 6–12 месяцев, включает также процесс медленного восстановления нарушенной концентрационной функции почек.

Диагностика

К мероприятиям ранней диагностики в группах риска относятся мониторинг водного баланса, ежедневное взвешивание больных, контроль АД дважды в день лежа и стоя/сидя, ежедневное определение мочевины, креатинина, калия, натрия, хлора, кальция. У пациентов с остро возникшей олигоурией (диурез менее 5 мл/кг массы/сутки) мониторируются такие параметры, как соотношение введенной жидкости и ее потеря, масса тела, АД, центральное венозное давление, ОЦК, уровни креатинина и мочевины, калия и натрия крови, гемоглобин, кислотно-основное состояние. Выполняются ЭКГ, рентгенография легких, УЗИ почек, эхокардиография в динамике.

Исходная задача диагностики основных вариантов ОПП – выявление олигоанурического (с наличием олигурии или анурии) и неолигурического, для которого лабораторные критерии в ранние сроки являются наиболее диагностически значимыми (рост мочевины, креатинина, калия в крови), а клинические маркеры могут отсутствовать.

Дифференциальная диагностика между самыми распространенными формами ОПП – ренальной и преренальной – в дебюте базируется на выраженном мочевом синдроме и сниженной относительной плотности мочи, которые практически всегда фиксируются при ренальном варианте и обычно не наблюдаются в ходе развития преренального варианта ОПП.

Еще один практически важный аспект ранней диагностики – разграничение ОПП и хронической болезни почек. Для ХБП характерны: анамнез с наличием первичной патологии почек, ИБС, ХСН; стойкая артериальная гипертензия, никтурия, анемия, протеинурия, уменьшение толщины коркового слоя и рост экзогенности ткани почек при инструментальном исследовании.

Обструкция мочевых путей исключается с помощью УЗИ, нефросцинтиграфии, компьютерной томографии, при участии уролога. Выраженные общие симптомы: лихорадка, интоксикация; эпидемиологический анамнез; быстрый прирост азотемии и высокие титры антител к нефритогенным возбудителям соответствуют инфекционной природе почечного повреждения.

Для лекарственных повреждений почек свойственны аллергический анамнез, клинические признаки аллергии, эозинофилия, рост

IgE в крови, склонность к макрогематурии. При длительном течении и необходимости уточнения клинико-морфологического диагноза может быть использована нефробиопсия.

Установление причины канальцевой обструкции требует поиска проявлений мочекишечного диатеза с характерной гиперурикемией; рабдомиолиза с ростом миоглобина; гемолиза с избытком свободного гемоглобина; наличия парапротеинов, свойственных множественной миеломе.

Для ранней диагностики ОПП предложено определение современных биомаркеров тубулярного повреждения: цистатин С, N-ацетил-глюкозаминидаза (NAG), липокалин (NGAL) в моче.

Лечение

Основные направления

1. Максимально быстрое устранение или минимизация действия основных факторов развития ОПП.

2. Контроль и коррекция жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек: гипергидратации, нарушений электролитного баланса и КОС, уремической интоксикации.

Стадии ОПП 1, 2, как правило, позволяют проводить консервативную терапию. Признаки ОПП 3-й стадии и появление экстраренальных системных осложнений требуют решения о начале ЗПТ.

Показания для неотложного проведения заместительной почечной терапии:

- критические гипергидратация и гиперкалиемия;
- неустраняемый метаболический ацидоз.

При наличии гиповолемии выполняются экстренные мероприятия по восстановлению ОЦК. В случае потребности в вазопрессорной поддержке при гипотензии показано использование норадреналина.

Инфузионная терапия включает различные типы растворов: кристаллоиды, коллоиды или их комбинации. Человеческий альбумин предпочтителен при восполнении гипоонкотической гиповолемии.

Проведение ЗПТ показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 12–24 часов и прогрессировании острого повреждения почек.

Экстренные показания к незамедлительному началу ЗПТ:

– гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л и наличие изменений на ЭКГ при отсутствии эффекта от консервативной терапии;

- гиперволемиа, приводящая к развитию отека легких и/или головного мозга, резистентного к применению диуретиков;
- декомпенсированный метаболический ацидоз (рН менее 7,15), не поддающийся консервативной коррекции.

Кроме того, показаниями к заместительной почечной терапии являются:

- азотемия с уровнем мочевины в плазме 30 ммоль/л и более;
- необструктивная олигоанурия (диурез менее 200 мл в течение 12 часов) или анурия (при отсутствии постренального острого повреждения почек);
- уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия, нейромиопатия);
- гипермагниемия до 4 ммоль/л и более с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов;
- выраженная диснатриемия;
- тяжелое (3-я стадия) и/или быстро прогрессирующее острое повреждение почек.

Противопоказания к ЗПТ:

- продолжающееся кровотечение, агональное состояние пациента.

Ориентировочные критерии для прекращения заместительной почечной терапии:

- диурез более 0,5 мл/кг/час при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг, центральное венозное давление не выше 15 мм водного столба;
- уровень калия в крови не выше 5,6 ммоль/л;
- отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия);
- уровень мочевины крови перед началом очередного диализа менее 20 ммоль/л.

Прогноз

Наиболее благоприятен после перенесенных преренальной и постренальной форм ОПП. Комплексная терапия ренальной формы приводит к полному выздоровлению 35–40% пациентов; частичное выздоровление наступает в 10–15%. При этом смертность от ренального ОПП сохраняется на уровне 30–40% случаев.

К факторам риска неблагоприятных исходов относятся септический и кардиогенный шок, гепаторенальный синдром, тяжелая ане-

мия, применение искусственной вентиляции легких. В этом плане среди токсинов опасны метанол, дихлорэтан, гликоли.

Отсутствие нормализации почечных функций чаще связано с развитием острого канальцевого некроза и других тяжелых форм острого тубулоинтерстициального нефрита в рамках ренального ОПП, после чего формирование терминальной ПН завершается в течение нескольких лет в 10–15% случаев.

Основные причины летальности:

а) предикторы: полиорганная недостаточность, сепсис и шок как причина ОПП;

б) отек легких, мозга; гиперкалиемия, угнетение дыхания при нарушениях кислотно-основного состояния; артериальной гипертензии; кровотечения; развитие сепсиса с генерализацией условно-патогенной флоры.





а) Гломерулонефриты

Определение

Группа заболеваний с преимущественным поражением клубочков и последующим вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстиция.

Выделяются:

а) Первичные (идиопатические) гломерулонефропатии, при этом клубочки являются единственными или преимущественно вовлеченными в патологический процесс, а экстраренальные проявления – следствие повреждения самих почек.

б) Вторичные гломерулонефропатии, при которых изменения клубочков служат лишь частью симптомокомплекса при заболевании другого органа (тканей) или в рамках полиорганной патологии.

Классификация

1. Прролиферативные ГН:

- острый диффузный;
- экстракапиллярный (с полулуниями): антительный с антителами к ГБМ; иммунокомплексный, олигоиммунный;
- мезангиопролиферативный (IgA-, IgG-, IgM-нефропатии);
- мембранопролиферативный.

2. Непролиферативные ГН (с преимущественным поражением подоцитов и ГБМ):

- болезнь минимальных изменений;
- мембранозная нефропатия;
- фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Этиология

У большинства заболеваний клубочков этиология неизвестна, за исключением некоторых инфекционных агентов, в частности, бета-гемолитического стрептококка группы «А» (при остром постстрептококковом ГН) и вирусов HCV- и HBV-инфекций (при криоглобулинемическом мембранопротролиферативном ГН).

Морфология

Полное исследование почечного биоптата включает проведение световой микроскопии, иммунофлюоресцентного метода, электронной микроскопии.

Патологические процессы в клубочках при гломерулонефритах носят пролиферативный характер с участием мезангиальных и эндотелиальных клеток, либо экссудативный (при инфильтрации мигрирующими лейкоцитами). Тяжелое воспаление может привести к некрозам, чаще очаговым. Для группы непролиферативных гломерулопатий мезангиальная пролиферация и клеточная инфильтрация не характерны.

При световой микроскопии оцениваются следующие параметры:

- изменения толщины гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) за счет гиперплазии или накопления иммунных депозитов;
- наличие склероза с коллапсом капилляров, образованием спаек с капсулой;
- появление «полулуний» – выхода белка плазмы и воспалительных клеток в полость капсулы Шумлянскогo–Боумена при разрывах капиллярной стенки;
- состояние почечных микрососудов;
- тубулоинтерстициальное воспаление;
- формирование интерстициального фиброза, характерного для всех хронических прогрессирующих заболеваний почек.

Имунофлюоресцентная микроскопия – метод оценки состава, локализации и количества депозитов иммуноглобулинов и фракций комплемента, а также фибрина в ткани почек.

Электронная микроскопия важна для изучения структуры базальных мембран клубочков, локализации иммунных отложений, состояния подоцитов. Зона размещения депозитов используется в качестве диагностического и классификационного критерия ГН.

Мезангиопролиферативный ГН (МезПГН)

Один из наиболее частых морфологических типов, для которого характерны пролиферация клеток мезангия клубочков, расширение мезангиального матрикса, отложение иммунных депозитов в зоне мезангия и под эндотелием гломерулярной базальной мембраны. МезПГН, в отличие от ряда других ГН, отвечает всем критериям иммуновоспалительного заболевания.

В настоящее время выделяются различные клинико-морфологические варианты в зависимости от класса иммуноглобулинов и фракций комплемента, преобладающих в составе депозитов.

1. IgA-нефропатия (болезнь Берже)

Определение

Иммунокомплексный ГН с преимущественным отложением в мезангии депозитов IgA. При классическом течении характерна также очаговая или диффузная мезангиальная пролиферация.

Эпидемиология

Занимает основное место среди типов МезПГН во всех странах мира. Составляет 10–20% заболеваний клубочков в США и Европе, до 45% и более – в Азии. Большинство пациентов – в возрасте от 16 до 35 лет, преобладают лица европеоидной и азиатской рас; у мужчин данная форма ГН выявляется в два раза чаще женщин. 10-летняя почечная выживаемость пациентов составляет до 80% случаев.

Описана J. Berger и N. Hinglais в 1967 году.

Этиология

В большинстве случаев болезнь Берже рассматривается как идиопатическое заболевание. В качестве возможных этиологических факторов могут быть вирусы гриппа, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы; микотоксин; некоторые пищевые антигены: глютен, глиадин. Среди генетических факторов отмечены ассоциации с некоторыми HLA-антигенами.

Болезнь Берже часто встречается при ряде заболеваний с гиперпродукцией IgA или снижением его катаболизма: циррозе печени, целиакии (глютеновой энтеропатии), ВИЧ-инфекции. Провоцирующие воздействия: острые инфекции дыхательных путей, инфекционные и вирусные гастроэнтериты, вакцинации, УФО.

Длительно обсуждалась взаимосвязь IgA-нефропатии с пурпурой Шенлейна-Геноха, при которой также выявлялись депозиты IgA в клубочках почек и было повышено его содержание в сыворотке крови. В настоящее время выделена самостоятельная нозологическая форма – IgA- васкулит.

Патогенез

Основные механизмы развития:

- рост синтеза IgA в костном мозге;
- аномальное (возможно, наследственное) гликозилирование и полимеризация молекул IgA;
- циркуляция аномального IgA-1; синтез аутоантител (IgG) с образованием ЦИК;
- следствие – отложение иммунных депозитов в клубочках и запуск каскада провоспалительных реакций с выбросом цитокинов, формированием иммунного ответа; активацией системы комплемента;
- сниженное выведение и катаболизм в печени аномального IgA.

Классификация

1. Идиопатическая (первичная) IgA-нефропатия.
2. Вторичные IgA-нефропатии при системных заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит, системная склеродермия).
3. Вторичные IgA-нефропатии с ростом синтеза IgA, снижением его катаболизма: при заболеваниях кожи (псориаз), печени (цирроз, HBV-, HCV-инфекции), легких (туберкулез, саркоидоз), кишечника (язвенный колит), ВИЧ, опухолях (карциномы, лимфомы).

Морфология

При световой микроскопии характерны пролиферация мезангиоцитов, расширение мезангиального матрикса; на поздних стадиях – атрофия эпителия канальцев, очаговый фиброз интерстиция, ангиосклероз.

В ходе иммунофлуоресцентной микроскопии, которая служит основой диагностики, выявляются депозиты IgA, C3, C4, в ряде случаев – IgG, в мезангии и капиллярных стенках клубочков.

При электронной микроскопии наблюдаются плотные депозиты в мезангии, иногда под эндотелием ГБМ или субэпителиально; очаговое утолщение базальной мембраны клубочков, при значимой протеинурии обнаруживается повреждение подоцитов.

Отложение иммунных депозитов на ГБМ (под эндотелием, эпителием) трактуется как плохой прогностический признак. Встречаются атипичные формы болезни Берже с развитием полулуний более чем в 50% клубочков и быстрым прогрессированием гломерулосклероза.

Клиника

Для IgA-нефропатии характерны два наиболее частых клинических варианта:

а) Повторные эпизоды макрогематурии в начале болезни наблюдаются в 40–50% случаев, обычно в сочетании с фарингитом, иногда с гастроэнтеритом; могут сопровождаться транзиторной протеинурией, артериальной гипертензией. Между эпизодами мочевого синдрома, как правило, отсутствует, или сохраняется микрогематурия.

б) Бессимптомное течение (персистирующая гематурия, протеинурия) встречается у 30–40% пациентов. Возвратная изолированная гематурия или гематурия в сочетании с микропротеинурией могут сохраняться у некоторых пациентов свыше 10 лет.

Иногда в литературе используется термин «синфарингитная гематурия»: рецидивы макрогематурии в сочетании с инфекцией наблюдаются у 80% больных, придавая моче бурую окраску без сгустков. Сохраняется она не менее трех суток, часто сопровождается болями в пояснице. Данный симптом более свойственен молодым людям, может провоцироваться физической нагрузкой, травмами, вакцинацией. Протеинурия менее 1 г/сутки, как правило, появляется в сочетании с гематурией.

Нефротический синдром возникает не чаще 5% случаев, обычно в дебюте заболевания, зачастую у подростков. Кроме того, встречается поздний НС, в основном, у пожилых пациентов в сочетании с АГ. Течение в этих случаях неблагоприятное и в половине случаев завершается исходом в почечную недостаточность.

Для атипичных форм характерно наличие сходных черт с другими заболеваниями клубочков (АНЦА-васкулиты, БПГН с полулуниями). Существует риск возникновения ренального острого повреждения почек (менее 5% случаев) за счет развития некротизирующего ГН или блокады канальцев эритроцитарными цилиндрами. При этом возможны быстро прогрессирующая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, анемия.

Диагностика

В анамнезе обращается внимание на эпизоды видимой макрогематурии на фоне острых инфекций носоглотки. В комплекс исследований необходимо включать измерение суточной потери белка, степени гематурии, оценку суммарной функции почек расчетным методом по формуле СКД-ЕРІ, ультразвуковое исследование почек. Следует учитывать высокую частоту (более 60%) урологической патологии в качестве основной причины персистирующей гематурии.

Окончательный диагноз формируется на основе нефробиопсии с морфологическим изучением биоптата; при этом важнейшим является иммунофлюоресцентное исследование с выявлением депозитов IgA в мезангии и в капиллярных стенках клубочков; в сочетании с отложениями IgG и С3-фракции комплемента.

Другие формы мезангиопролиферативного ГН

2. IgM-нефропатия

Данный вариант впервые описан в 1978 г. Рассматривается как самостоятельная форма МезПГН с отложениями IgM и С3 в мезангии; встречается в 5–6% случаев. По клинической картине и течению отличается от болезни Берже.

Морфология. При световой микроскопии определяется слабая мезангиальная пролиферация или ее отсутствие. На иммунофлюоресцентной микроскопии находят диффузное гранулярное свечение IgM в мезангии, изредка в сочетании с С3-фракцией комплемента. Электронная микроскопия выявляет мелкие электронно-плотные депозиты в гломерулярной базальной мембране, сегментарное утолщение базальных мембран, деструкцию ножек подоцитов.

Клиника. Развернутая клиническая картина возникает обычно в возрасте до 30 лет, соотношение мужчин и женщин = 1,7:1,0. Нефротический синдром наблюдался с частотой до 70%; характерным было прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации, в 23% отмечалась макрогематурия. 10-летняя общая выживаемость пациентов не превышала 75%; отмечалось частое рецидивирование заболевания в трансплантате.

3. IgG- нефропатия

Особенностью данного клинико-морфологического варианта следует считать необычно тяжелое для МезПГН течение. Характерно раннее возникновение фибропластических процессов в нефроне за счет стимуляции роста продукции коллагена.

Морфология. При световой микроскопии наблюдаются сегментарная пролиферация клеток мезангия и расширение внеклеточного матрикса; значительная атрофия эпителия канальцев. Типично отложение депозитов IgG и С3-фракции комплемента в зоне мезангия и на ГБМ. Электронная микроскопия выявляет обширную деструкцию ножек подоцитов. На фоне развития фибропластических процессов в нефроне часто наблюдается формирование морфологической картины вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза.

Клиника. Происходит быстрое развитие всех ключевых синдромов нефрологических заболеваний; в частности, стероидорезистентный нефротический синдром; ранняя артериальная гипертензия на фоне прогрессирования фиброгенеза и нарастающего падения суммарной функции почек до этапа терминальной ПН.

Лечение IgA-нефропатии

Рекомендована низкоаллергенная диета с ограничением животных белков, соли менее 5 г/сутки; продуктов, содержащих глютен. Исключение курения, ограничение алкоголя; устранение очагов хронической инфекции (не рекомендуется тонзиллэктомия у лиц европеоидной расы).

Группы терапии

1. Низкий риск: протеинурия менее 0,5 г/сутки; нормальные АД и СКФ.

Лечение не показано, наблюдение нефролога, обследование раз в 6 месяцев.

2. Умеренный риск: протеинурия до 0,5-1,0 г/сутки, наличие АГ; СКФ – норма или снижена не менее 50 мл/мин.

Начальная терапия нефропротекторами (иАПФ, БРА), в том числе при нормальном АД.

3. Высокий риск: протеинурия свыше 0,75-1,0 г/сутки в течение 90 дней и более, несмотря на проводимую нефропротективную терапию.

Возможен 6-месячный курс глюкокортикостероидов в дозе 0,5 мг/кг/сутки и более в сочетании с приемом гастропротекторов и препаратов витамина Д.

Риск побочных эффектов возрастает при СКФ менее 50 мл/мин.

Противопоказания для ГКС: скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин., сахарный диабет, ожирение (ИМТ более 30 кг/кв. м), вирусный гепатит, туберкулез, цирроз печени, активная язва ЖКТ, тяжелый остеопороз.

Коррекция дислипидемии (диета, статины; оценка эффективности через 4–12 недель; контроль АСТ, АЛТ).

Необходимо лечение основного заболевания при вторичных формах болезни Берже (IgA-васкулит, ВИЧ, HCV-, HBV-инфекции; воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, системные заболевания).

Лечение атипичных форм болезни Берже

Использование цитостатиков (циклофосфан, циклоспорин, ММФ) в сочетании с ГКС требуется при выявлении атипичных форм болезни Берже, либо IgM-, IgG-нефропатий, когда клинико-морфологические черты заболевания соответствуют быстропрогрессирующему варианту ГН. Критериями выбора тактики в подобных случаях становятся скорость падения функции почек (удвоение креатинина за три месяца), наличие быстрого развития других синдромов (анемии, артериальной гипертензии и др.), а также обнаружение полулуний более чем в 50% клубочков при биопсии.

В этой группе пациентов начальная терапия представляет комбинацию пульс-терапии циклофосфана и метилпреднизолона; в качестве альтернативы (при менее тяжелых случаях, противопоказаниях к циклофосфану) возможно сочетание ритуксимаба и ГКС. В случаях развития легочных кровотечений, а также при быстром нарастании креатинина к лечению добавляется курс плазмафереза.

В случаях клинико-морфологической картины БМИ с депозитами IgA в мезангии используется монотерапия ГКС в дозе 1 мг/кг/сутки (до 80 мг) в течение 4-8 недель; при отсутствии ремиссии курс продлевается до 16 недель. При стероидорезистентности – отсутствии эффекта через 16 недель (возникает в 8–20% случаев) – применяются циклоспорин (такролимус) или циклофосфамид; альтернатива – ММФ.

Прогноз

При типичном течении болезни Берже благоприятный прогноз наблюдается в 70% случаев.

Для данного контингента характерны следующие позитивные прогностические факторы:

- молодой возраст в дебюте болезни;
- нормальные АД, СКФ;
- пароксизмальная макрогематурия с неспецифической инфекцией;
- отсутствие протеинурии;
- мезангиальные депозиты IgA без выраженной пролиферации.

При выраженной ПУ и/или повышенном уровне креатинина крови терминальная ПН развивается через 10 лет у 15–25%; через 20 лет – у 20–30% пациентов.

Критерии неблагоприятного прогноза IgA-нефропатии:

- мужской пол; старший возраст в дебюте болезни;
- ожирение, ДЛП;
- снижение СКФ или рост уровня креатинина на момент установления диагноза;

- гиперурикемия;
- артериальная гипертензия;
- персистирующая протеинурия более 1 г/сутки.

Морфологические маркеры неблагоприятного прогноза:

- синехии ГБМ с капсулой клубочков;
- полулуния;
- атрофия канальцев, интерстициальный фиброз;
- депозиты IgA в капиллярах клубочков; дефекты ГБМ.

IgA-нефропатия рецидивирует в 20–60% трансплантатов, при этом потеря трансплантата наблюдается с частотой до 15% случаев.

Мембранопролиферативный ГН (МБПГН)

Определение

МБПГН – группа гломерулопатий со сходной морфологической картиной при световой микроскопии, но различных по этиологии, патогенезу, данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии нефробиоптатов.

Эпидемиология

Частота среди всех ГН в странах Европы составляет 5–11%; в Азии и Африке – до 30% (за счет роста HBV– HCV-инфекций);

болеют чаще мужчины молодого возраста. МБПГН занимает 3-4 места по частоте формирования терминальной ПН, большинство случаев носит вторичный характер. Среди основных причин выделяются системные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), лимфомы, парапротеинемии, вирусные гепатиты, бактериальные инфекции (эндокардит, туберкулез).

Патогенез

Циркулирующие иммунные комплексы (при системных болезнях; содержащие криоглобулины и др.) формируются, в частности, на фоне хронической антигенемии (бактерии, вирусы) и депонируются в клубочках, вызывая инфильтрацию макрофагами и нейтрофилами.

Происходит активация системы комплемента с образованием мембраноатакующего комплекса (C5b-C9), участвующего в повреждении гломерулярной базальной мембраны, наряду с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Одновременное воздействие компонентов воспалительной реакции вызывает пролиферацию мезангия, расширение внеклеточного матрикса.

Механизмы прогрессирования

а) нарастающее повреждение гломерулярных подоцитов, клеток мезангия, эндотелиоцитов;

б) ремоделирование почечной ткани – постепенное стойкое ухудшение почечной функции на фоне повышения продукции факторов роста и других медиаторов;

в) нарушение активности отдельных фракций комплемента (в т.ч. их мутации).

В дальнейшем участие факторов роста постепенно приводит к фиброзу клубочков и канальцев.

Морфология

Общая морфология МБПГН представлена пролиферацией мезангия, расширением матрикса и утолщением (удвоением) ГБМ за счет внедрения в нее мезангиальных клеток (интерпозиция), клеточной инфильтрацией клубочков нейтрофилами и макрофагами. В 10% случаев у пациентов выявляются полулуния, поражающие более чем 50% клубочков. При иммунофлюоресцентном анализе обнаруживаются депозиты IgM, IgG и C3-фракции комплемента.

Электронная микроскопия позволяет выделить три типа МБПГН:

- I-й с отложением депозитов в мезангии и под эндотелием;
- II-й с наличием депозитов в мезангии и интрамембранозно;
- III-й с фиксацией депозитов под эндотелием, а также под эпителиальными клетками ГБМ (подоцитами).

Классификация. Морфологическая диагностика

Клинически случаи МБПГН подразделяются на первичные (идиопатические) и вторичные формы.

В основу современной классификации положены сведения об иммунопатогенезе заболевания (по данным иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов с оценкой наличия или отсутствия депозитов иммуноглобулинов и фракций комплемента).

1. Иммунокомплексный МБПГН с отложениями ИК и фракций комплемента (иммуноглобулин-позитивный и комплемент-позитивный).

При электронной микроскопии определяется локализация депозитов и устанавливается наличие МБПГН I-го или III-го типов. Кроме С3, могут присутствовать С2, С4, С1q-фракции комплемента.

Данный вариант МБПГН в абсолютном большинстве случаев представлен вторичными ГН, и лишь изредка фиксируется первичная (идиопатическая) форма МБПГН.

2. Иммуноглобулин-негативный МБПГН, с наличием или отсутствием депозитов фракций комплемента (С-3): С3-позитивная и С3-негативная гломерулосклерозы.

При электронной микроскопии по локализации депозитов определяется С3-позитивный МБПГН I-го или III-го типов.

3. Особый интерес вызывают случаи интрамембранозных отложений депозитов С3, что соответствует морфологическому диагнозу «болезнь плотных депозитов – DDD».

Клиника

Среди основных клинико-лабораторных синдромов следует выделить нефритический (до 60–70% случаев, часто с макрогематурией), нефротический – до 30–50%; развитие артериальной гипертензии (от 30% случаев в дебюте до 100 % позднее); прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации. Возможно появление анемического синдрома, что связывают с повреждением эритроцитов активированным комплементом.

Следует подчеркнуть, что клиническая картина, в основном, сходна при всех морфологических типах МБПГН.

Клиника дебюта

Как правило, заболевание впервые манифестирует в возрасте 20–40 лет (в 60% случаев), реже – до 20 лет (в 30%).

В дебюте нефротический синдром составляет основу клинической картины, возникая у 40–70% больных; острый нефритический синдром и артериальная гипертензия отмечаются в 30% случаев. В мочевого синдроме, наряду с массивной протеинурией, проявляется рецидивирующая макрогематурия. Характерно также прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации.

Развернутая клиническая картина

Для этого этапа типичны нарастание отеков, макрогематурии, АГ в рамках острого нефритического синдрома (60–100% всех пациентов); значимая протеинурия определяется у большинства пациентов. В 70% случаев формируется клиничко-лабораторная картина НС. Постепенно прогрессируют анемический синдром, азотемия. Как правило, через 3–4 года после первых признаков артериальной гипертензии наблюдается падение СКФ менее 60 мл/мин.

С3-, С4-позитивная болезнь плотных депозитов (DDD) уже в дебюте отличается тяжестью и скоростью развития с формированием быстро прогрессирующего нефритического синдрома, осложненного острым повреждением почек. Затем нарастает протеинурия вплоть до картины нефротического синдрома. 10-летняя почечная выживаемость пациентов составляет 30–40%; 10-летняя общая выживаемость при наличии нефротического синдрома не превышает 40%; рецидивы в трансплантате возникают в 100% случаев.

Особенностью клиники DDD служат ассоциированные состояния: приобретенная частичная липодистрофия, в основе которой гибель адипоцитов и постепенная утрата подкожно-жировой клетчатки; и/или макулодистрофия с отложением депозитов вдоль базальных мембран капилляров сетчатки и прогрессирующей потерей зрения.

Диагностика

У половины пациентов в анамнезе отмечаются недавно перенесенные инфекции верхних дыхательных путей; иногда эпизоды синфарингитной макрогематурии.

В ходе дифференциального диагноза необходима исходная верификация причин вторичного МБПГН (аутоиммунные и гематологические заболевания; вирусные, бактериальные, протозойные инфекции; опухоли). С этой целью в план обследования включается ряд дополнительных исследований: сывороточный уровень фракций комплемента, маркеры вирусных гепатитов; набор тестов для выявления системных заболеваний; иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи; уровень криоглобулинов и др.

Окончательный клиничко-морфологический диагноз МБПГН устанавливается на основании комплекса характерных клиничко-лабораторных симптомокомплексов (сочетания нефротического и острого нефритического синдромов, артериальной гипертензии, гематурии) и подтверждается нефробиопсией с морфологическим исследованием биоптата.

Лечение

а) При идиопатическом (первичном) МБПГН иммуносупрессивная терапия начинается только при наличии нефротического синдрома, при неуклонном, но медленно прогрессирующем снижении скорости клубочковой фильтрации, несмотря на проводимую нефропротективную терапию; или при быстро прогрессирующем нефритическом синдроме. Оптимальная схема: циклофосфамид 2-2,5 мг/кг/сутки или ММФ 1,5-2,0 г/сутки в сочетании с преднизолоном (до 40 мг/сутки); длительность лечения – не менее 6 месяцев.

При наличии быстро прогрессирующего нефритического синдрома (БПНС) показаны плазмаферез 3 раза в неделю, пульс-терапия метилпреднизолоном до 1,0 г/сутки в течение 3 дней; далее – поддерживающая терапия (циклофосфамид или ММФ в сочетании с ГКС в указанных выше дозах).

В случае снижения СКФ менее 30 мл/мин. проводится лишь поддерживающая терапия. У пациентов с преобладанием в клинике изолированного мочевого синдрома, эпизодов макрогематурии используется только нефропротективная терапия (ингибиторы АПФ, БРА, статины, рациональная диета) с целевым АД не выше 130/80 мм рт.ст. У пациентов с развитием БПГН с наличием полулуний более чем в 50% клубочков, наряду с нефропротекцией, показана схема, аналогичная случаям быстро прогрессирующего нефритического синдрома.

б) При доказанных вторичных формах МБПГН ключевое направление в терапии – лечение основного заболевания. При этом назначение иммуносупрессоров возможно только при развитии БПНС. Во всех случаях рекомендовано с осторожностью проводить иммуносупрессивные схемы, использовать преимущественно средства поддерживающей терапии.

Для пациентов с нормальной СКФ и протеинурией менее 3,5 г/сутки целесообразно назначение нефропротекторов (иАПФ). При формировании нефротического синдрома у пациентов с нормальной (субнормальной) СКФ возможно проведение ограниченного курса ГКС. Нарастающее снижение СКФ (при отсутствии полулуний в биоптате) и протеинурия 3,5 г/сутки и более являются показанием к назначению ГКС и препаратов иммуносупрессивной терапии.

в) Лечебная тактика при болезни плотных депозитов включает плазмаферез, инфузии свежемороженой донорской плазмы; исходную комбинацию ММФ и ГКС. Далее возможно назначение ритуксимаба в сочетании с ГКС; при отсутствии длительного эффекта показан экулизумаб (моноклональные антитела к С5-фракции комплемента) с блокадой образования мембраноатакующего комплекса С5b-9.

Прогноз

Большинство случаев МБПГН составляет Ig-позитивная (вторичная) форма болезни с наличием депозитов иммунных комплексов в нефробиоптате.

Предикторы неблагоприятного прогноза почечной выживаемости:

- мужской пол;
- рост креатинина и/или снижение скорости клубочковой фильтрации в дебюте;
- низкий уровень гемоглобина; макрогематурия;
- нефротический синдром; артериальная гипертензия;
- отсутствие клинической ремиссии в течение болезни;
- удвоение гломерулярной базальной мембраны; полулуния более чем в 20% клубочков;
- выраженная мезангиальная пролиферация;
- значительные изменения тубулоинтерстиция.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН)

Определение

БПГН – клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в тяжелых случаях острый или быстро прогрессирующий нефритический синдром и синдром быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Морфологически характеризуется тотальным/субтотальным поражением нефронов с формированием экстракапиллярных полулуний в 50% клубочков и более.

Быстро прогрессирующий ГН представляет собой ургентную нефрологическую ситуацию, как правило, требующую срочных диагностических и лечебных мероприятий.

За последние годы в большинстве стран отмечен рост заболеваемости БПГН, который составляет от 2 до 5% всех заболеваний клубочков, из них мужчины и женщины – в соотношении 6:1.

Этиология

В ряде случаев установлена связь развития БПГН с вирусными и бактериальными инфекциями (гепатит С в сочетании с криоглобулинемией, ВИЧ, нефритогенные штаммы стрептококка), приемом лекарств, системными заболеваниями (АНЦА – васкулиты, СКВ, IgA – васкулит), а также злокачественными опухолями.

Патогенез

Структурная основа патогенеза – разрывы ГБМ под воздействием антител, ЦИК или компонентов клеточного иммунитета. Полулуния формируются из эпителиальных клеток, макрофагов и плазменных белков; затем, взаимодействуя с фибробластами, быстро (в течение 10–12 дней) фиброзируются. Межклеточные взаимодействия в полулуниях с участием провоспалительных цитокинов и факторов роста приводят к запуску клеточного апоптоза и прогрессированию БПГН с возможными разрывами капсулы Шумлянско-Гоумена.

Классификация 1997 г. (иммунопатогенетические типы БПГН)

Целесообразно выделить наиболее практически актуальные иммунопатогенетические типы БПГН.

Тип 1. Антительный (анти-ГБМ-) нефрит

Обусловлен повреждающим действием антител к базальной мембране клубочков. Примеры: идиопатический БПГН, синдром Гуд-

пасчера (легочно-почечный синдром). Составляет до 20% всех случаев быстро прогрессирующего ГН.

Тип 2. Иммунокомплексный БПГН

Вызван депозитами иммунных комплексов, фиксированными на ГБМ и в мезангии. Примеры: идиопатический БПГН; IgA-нефропатия, волчаночный нефрит; IgA-васкулит. Доля иммунокомплексного нефрита – около 25% случаев быстро прогрессирующего ГН.

Тип 3. Олигоиммунный нефрит

Характеризуется отсутствием антител к базальной мембране клубочков и депозитов иммунных комплексов. В патогенезе преобладают реакции клеточного иммунитета с участием нейтрофилов, моноцитов, антител к цитоплазме нейтрофилов. Типичен для АНЦА – ассоциированных системных васкулитов (в частности, микроскопического полиартериита, гранулематоза с полиангиитом Вегенера). Составляет до 55% всех случаев быстро прогрессирующего ГН.

Клиническая классификация БПГН (С.Г. Боровой)

Выделяются следующие варианты:

1. По темпам развития:

острый злокачественный БПГН (17%); с развитием ОПП и потребностью в неотложной ЗПТ;

подострый БПГН (37%); с ростом креатинина до 400 мкмоль/л за 2-3 месяца;

латентный БПГН (51%); с ростом креатинина до 200 мкмоль/л за три месяца).

2. По клинической картине:

а) изолированный вариант (32%); с симптоматикой гломеруло-нефрита;

б) с системными проявлениями (68%):

– васкулиты, инфекции;

– пульмо-ренальный синдром, СКВ;

– вирусные гепатиты с вторичным БПГН; опухоли.

Следует выделить несколько практически значимых аспектов данной рабочей классификации. Первое: невысокая частота «классических» злокачественных БПГН (17%), описываемых, как правило, в руководствах. Второе: значительная встречаемость (51%) латентных форм БПГН с медленным ростом и невысоким (до 200 мкмоль/л) уровнем креатинина сыворотки, что в сумме может

затруднить своевременную диагностику БПГН и выбор адекватной терапии.

Морфология

1. Анти-ГБМ-нефрит

В клубочках: сегментарный (затем-тотальный) некроз капилляров, массивная клеточная инфильтрация, деструкция подоцитов, разрывы ГБМ с образованием полулуний (все из них, как правило, находятся на стадии клеточных), последующим нефросклерозом и терминальной почечной недостаточностью. Депозиты IgG, С3 на ГБМ и базальных мембранах альвеол.

В канальцах: повреждение анти-ГБМ-антителами базальных мембран канальцев, воспалительная инфильтрация интерстиция с развитием диффузного тубулоинтерстициального фиброза.

2. Волчаночный нефрит (иммунокомплексный)

В клубочках: пролиферация мезангия, расширение матрикса, изменения ГБМ, участки некроза капилляров и полулуния, перисосудистый фиброз. Депозиты IgG, часто в сочетании с IgA, IgM; характерны также С1q, С3, С4-фракции комплемента в мезангии и под эндотелием ГБМ; далее – утолщение базальных мембран, субэпителиальные депозиты.

Поражение мелких сосудов почек (некротизирующий васкулит).

В канальцах: дистрофия и атрофия эпителия, инфильтрация интерстиция мононуклеарами, клеточные воспалительные инфильтраты, очаговый или диффузный фиброз.

3. АНЦА – ГН

В клубочках: мезангиальная пролиферация, некроз капилляров, разрывы ГБМ и капсулы клубочков с полулуниями, клеточная инфильтрация нейтрофилами, моноцитами; тромбозы микрососудов, образование гранулем. Отсутствие иммунных депозитов.

В канальцах: тубулит, атрофия эпителия, разрушение базальных мембран, клеточная инфильтрация Т-лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами; картина капиллярита.

Клиника

Особенности симптоматики и темпов развития БПГН – см. «Клиническую классификацию».

Клиническая картина дебюта характеризуется одновременным развитием сразу нескольких синдромов, среди которых лидируют

острый нефритический, в ряде случаев – НС (в 30%), анемический, легочно-почечный. Быстро прогрессирующая ПН определяется удвоением креатинина крови в течение нескольких недель, развитием терминальной ПН через 9–12 месяцев.

В ряде случаев злокачественного течения типичны острое начало; лихорадка, падение массы тела, артралгии, отеки. Быстро развивается артериальная гипертензия, нарастает анемия. Выражен мочево́й синдром: макрогематурия, массивная протеинурия.

Наибольшую опасность представляет быстро прогрессирующая ПН, чаще с удвоением креатинина сыворотки каждые 2-3 месяца, либо еще раньше – в течение нескольких недель. Темпы падения функции почек соответствуют снижению СКФ на 2-3 мл/мин. в день; часто развивается олигурия.

Внепочечные проявления, как правило, отражают картину основного заболевания (синдромы общей интоксикации; легочно-почечный, суставной, бронхообструктивный, геморрагический, анемический синдромы, присоединение вторичной инфекции).

Диагностика

Проводится в экстренном порядке в условиях ОРИТ; исходно выделяются ключевые клинико-лабораторные синдромы (острый нефритический, нефротический, синдром БППН). При отсутствии возможности безотлагательной морфологической диагностики используются иммунологические тесты для уточнения актуальных типов БПГН (антитела к ГБМ, маркеры системных заболеваний, АНЦА).

При выполнении экстренной нефробиопсии решается вопрос о наличии полудуний и количестве пораженных клубочков (50% и более) с установлением окончательного клинико-морфологического диагноза быстро прогрессирующего ГН.

Стандартными ошибками терапевта в диагностике БПГН являются:

- оценка клинико-лабораторных проявлений БПГН (прежде всего – макрогематурии) как острого гломерулонефрита;
- при наличии системных проявлений (снижение массы тела, лихорадка, кровохарканье, анемия, резкое повышение СОЭ, легочная инфильтрация и др.) начинается поиск опухоли, инфекционного или системного заболевания, при этом теряется время;

– следствие – поздняя госпитализация в нефрологический стационар.

Лечение

Проводится экстренно, не дожидаясь получения результатов нефробиопсии и иммунологических тестов.

После установления клинического диагноза БПГН: пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг в/в капельно ежедневно в течение трех дней; затем преднизолон внутрь по 1 мг/кг/сутки, максимум – до 80 мг в сутки в течение двух недель. При наличии эффекта – снижение дозы в течение 4 месяцев; далее по 10 мг/сутки; с отменой через шесть месяцев. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия до 12 месяцев (ГКС, азатиоприн).

После верификации морфологического диагноза БПГН к лечению добавляется циклофосфан в виде пульс-терапии (до 1 г в/в капельно раз в неделю) или внутрь в дозе 2 мг/кг/сутки ежедневно в течение трех месяцев.

Особенности ведения пациентов с различными типами БПГН

а) При БПГН 1-го типа (анти-ГБМ-нефрит): дополнительно к основной схеме выполняется интенсивный плазмообмен ежедневно в течение двух недель, либо до исчезновения антител к ГБМ из крови; обмен до 4 литров в день с замещением 5% альбумином, добавлением свежезамороженной плазмы (150–300 мл) в конце каждой процедуры. Как правило, эффект достигается у пациентов с коротким анамнезом, при нарастании клинической картины в течение 1-2 недель, морфологических критериях обратимости.

Вопрос о трансплантации почек может быть решен при отсутствии в крови антител к ГБМ в течение 6 месяцев и более.

б) Пациентам с иммунокомплексным БПГН 2-го типа исходно проводится пульс-терапия метилпреднизолоном до 1,0 г в течение 3 дней, далее – преднизолон 60 мг/сутки; циклофосфан (пульс-терапия по 500 мг раз в неделю в течение 3 месяцев).

Плазмообмен не показан, кроме случаев криоглобулинемического гломерулонефрита.

в) При олигоиммунном БПГН 3-го типа:

пациентам при отсутствии исходной потребности в диализе назначается циклофосфамид внутрь 2-3 мг/кг/сутки до трех месяцев;

ГКС в виде пульс-терапии до 1,0 г три дня; далее преднизолон 1 мг/кг/сутки (от 3 до 12 месяцев);

пациентам при дебютной потребности в диализе (креатинин крови свыше 500 мкмоль/л; более 50% клубочков с полулуниями) выполняется аналогичная схема с дополнением плазмообмена в течение 14 дней с обменом по 50 мл плазмы/кг/сутки.

При рефрактерном течении возможна альтернативная схема (ГКС в сочетании с ритуксимабом).

г) «Перекрестный синдром» (наличие анти – ГБМ – нефрита и АНЦА – васкулита): проводится терапия в виде комбинации ГКС, циклофосамида, плазмообмена, за исключением: пациентов, находящихся на диализе; при выявлении полулуний в 100% клубочков при отсутствии диффузных легочных кровотечений.

Прогноз

Проведение активной иммуносупрессивной терапии позволяет достигать ремиссии (преимущественно частичной) в 80% случаев быстро прогрессирующего ГН.

Скорость потери функции почек зависит от количества клубочков с полулуниями: при поражении более 50% клубочков и отсутствии специальной терапии терминальная почечная недостаточность с потребностью в хроническом диализе наступает у всех пациентов в течение 6-9 месяцев.

При умеренном поражении почек (30–50% клубочков) потеря почечной функции происходит медленнее, но без адекватного лечения все равно возникает терминальная ПН, поэтому иммуносупрессивная терапия показана всем пациентам (если нет признаков необратимости процесса или высокого риска жизнеугрожающих осложнений).

В случаях поражения 30% клубочков и менее, особенно на фоне текущего ГН (IgA – нефропатия и др.), возможно спонтанное восстановление функции почек.

Прогностически значимый уровень артериальной гипертензии, скорости клубочковой фильтрации и протеинурии в дебюте заболевания. Тяжелые поражения тубулоинтерстиция с прогрессирующим склерозом предполагают резистентность к проводимой терапии. Выживаемость почечного трансплантата за первый год при БПГН – 90%.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН)

Определение

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) – одна из форм острого постинфекционного ГН; представляет собой иммунокомплексное заболевание почек, обусловленное перенесенной стрептококковой инфекцией. Характерна морфологическая картина острого диффузного пролиферативного ГН.

Этиология

Причина ОПСГН – бета-гемолитические стрептококки группы А, преимущественно нефритогенные штаммы: 1, 4, 12 (вызывают острый нефрит после фарингитов); 2, 49, 55, 60 (возникает острый ГН после стрептодермии). В качестве нефритогенных антигенов могут выступать некоторые стрептококковые белки, способные активировать систему комплемента, индуцировать синтез провоспалительных цитокинов.

Этиология у взрослых с ОПСГН, в отличие от детей, представлена более широким спектром возбудителей: стрептококк – 28%; стафилококк – 24% (причем частота острого ГН с наличием золотистого стафилококка за последние годы растет); ряд вирусов. Наиболее частые причины: заболевания верхних дыхательных путей – 23%; кожи – 17%, патология легких – 17%, эндокардит – 11%.

Предрасполагающими факторами к развитию ОПСГН могут быть: наследственность, отягощенная в отношении инфекционно-аллергических заболеваний; повышенная семейная восприимчивость к стрептококковой инфекции; наличие хронических очагов инфекции, гиповитаминоза, гельминтоза.

Эпидемиология

Значительная часть тяжелых стрептококкозов – острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца – составляет глобальную проблему внутренней медицины, насчитывая свыше 500 тысяч летальных исходов в год по всему миру. На их фоне современный ОПСГН протекает более благоприятно. Как правило, он встречается в виде спорадических эпизодов, в 60% возникающих у детей до 12 лет; после 40 лет наблюдается лишь в 10% случаев. В популяции пациентов с различными формами ГН частота острого постстрептококкового гломерулонефрита составляет менее 1%.

Наблюдается снижение частоты острого постстрептококкового ГН в США, Англии и Европе, вплоть до полного исчезновения в целом ряде регионов. В то же время, в странах Юго-Восточной Азии фиксируется более 95% мировой статистики острого постстрептококкового ГН. Падение заболеваемости в развитых странах фиксируется с конца 70-х годов XX века, что, возможно, связано с растущей иммунизацией человечества против стрептококка.

Патогенез

Наличие латентного периода между скарлатиной и развитием гломерулонефрита впервые описано более 100 лет назад (Shick, 1907). Вслед за выявлением стрептококковой этиологии скарлатины К. фон Пиркет постулировал иммунокомплексную природу нефрита, ассоциированного с данной инфекцией. Позднее были определены нефритогенные виды стрептококка. Последовательность реакций, ведущих к образованию иммунных депозитов и воспалению в почечных клубочках, до сих пор изучена не полностью.

Рассматриваются основные теории патогенеза ОПСГН.

1. Нефритогенные стрептококки вырабатывают белки-эндострептозины с выраженным антигенным сродством к структурам нормальных почечных клубочков. В циркуляции эти белки, связываясь с антистрептококковыми антителами, образуют циркулирующие иммунные комплексы, депонирующиеся в мезангии клубочков. Повышенные титры антител к эндострептозину обнаружены у 70% пациентов с острым постстрептококковым ГН.

2. Возможность повреждения ферментами стрептококка нормальных молекул IgG, которые становятся иммуногенными и, связываясь с анти-IgG-антителами, формируют иммунные комплексы с их фиксацией в клубочках. При этом клетки-мигранты системы мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги) и нейтрофилы синтезируют провоспалительные цитокины, участвуя в аутоиммунном воспалении.

3. Сходство антигенной структуры стрептококка и нормальных почечных клубочков обеспечивает перекрестную реакцию антистрептококковых аутоантител с гломерулярными антигенами и приводит к повреждению тканей.

Фактором, предполагающим роль наследственности в развитии ОПСГН, служит компонент системы HLA – DRB 1.

Морфология

Световая микроскопия: диффузные и глобальные пролиферативно-экссудативные реакции внутри клубочка. Характерна пролиферация мезангия и эндотелия во всех клубочках, с их увеличением, расширением мезангиального матрикса, но ГБМ, как правило, сохранена. Кроме того, отмечаются дистрофия эпителия канальцев, отёк и клеточная инфильтрация нейтрофилами интерстициальной ткани.

При иммунофлюоресцентной микроскопии в 100% случаев выявляются отложения IgG и С3-фракции комплемента; реже – IgA, IgM, с локализацией в мезангии, под эндотелием, либо субэпителиально. Имунные депозиты исчезают спустя 6-8 недель с начала заболевания, отложения С3-фракции комплемента сохраняются дольше. При обычном течении острого гломерулонефрита морфологические изменения полностью разрешаются в течение 3-6 месяцев.

При электронной микроскопии патогномичны для ОПСГН субэпителиальные депозиты – «горбы», соответствующие отложениям IgG и С3-фракции комплемента. При этом в отдельных случаях происходит деструкция малых ножек подоцитов, что коррелирует с массивностью протеинурии.

Клиника

Развитию острого гломерулонефрита предшествует обязательный диагностически значимый латентный период, который после фарингита составляет, в среднем, 10–21 день, после кожной инфекции – 14–28 дней.

Варианты клинической картины:

- а) персистирующая микрогематурия как единственное проявление;
- б) иногда макрогематурия, протеинурия, артериальная гипертензия и отёки;
- в) в редких случаях быстро прогрессирующее течение с нарастающей уреимией, полулуниями в биоптате.

Острый нефритический синдром как проявление острого периода скарлатины описан во время эпидемии ещё в XVIII веке и считается наиболее типичным проявлением ОПСГН. Развёрнутая клиника ОНС отмечается у 30–40% пациентов: отёки, умеренная артериальная гипертензия, гематурия, олигурия; при этом у части больных имеются минимум два из этих признаков.

Основные клиничко-лабораторные симптомы ОПСГН:

1. Гематурия: обязательный, иногда единственный признак нефрита; до 50% случаев – макрогематурия; микрогематурия может персистировать до 8 месяцев после острого периода.

2. Отеки: частота – до 85%; развиваются за счет выраженной задержки натрия и жидкости. В ряде случаев это проявляется декомпенсацией ХСН, отеком легких.

3. Артериальная гипертензия: возникает у 70–90% больных, но редко осложняется энцефалопатией. Причина гипертензии при остром ГН – транзиторное увеличение объема циркулирующей крови при задержке жидкости в сочетании с ростом сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.

4. Протеинурия – результат повреждения капиллярной стенки клубочков. Потеря белка до 2-3 г/сутки обычно наблюдается у взрослых, встречается редко. Микропротеинурия иногда наблюдается в течение четырёх месяцев и более.

5. Снижение СКФ в дебюте с ростом азотемии, как правило, проходящее, фиксируется у 25% пациентов.

6. Гипокомплементемия в первые 2 недели отмечается в 90% случаев; изредка остается до двух месяцев после острой фазы ОПСГН.

За последние годы, как правило, преобладают моносимптомные формы, преимущественно с изолированным мочевым синдромом, а развернутые варианты встречаются лишь в отдельных случаях.

Острые ГН нестрептококковой природы протекают значительно более тяжело, чем постстрептококковый вариант ГН, нефротический синдром при них развивается достоверно чаще. По этиологии половину случаев составляет грамотрицательная флора; 30% приходится на стафилококк. Морфологически характерен эндокапиллярный диффузный пролиферативный ГН; в 1/4 случаев наблюдаются полулуния. Течение и исходы часто неблагоприятны, с формированием терминальной почечной недостаточности.

Диагностика

Ключевой признак при сборе анамнеза – наличие латентного периода после перенесенной острой стрептококковой инфекции. При лабораторных исследованиях всегда выявляются гематурия, протеинурия, часто эритроцитарные цилиндры.

В 80–95% случаев определяются антитела к внеклеточным продуктам стрептококка: антистрептолизин-О, антигиалуронидаза, антистрептокиназа, анти-ДНКазы. Данные тесты для стрептококковой инфекции достаточно специфичны: ложноположительные результаты составляют не более 5%. Титры этих антител растут через неделю после начала инфекции, достигают пика через месяц и постепенно возвращаются к исходному уровню до начала болезни.

Ключевым диагностическим методом служит нефробиопсия, наиболее информативная в ранние сроки. Показания: мочево́й синдром при низком уровне С3-фракции длительностью более трех месяцев; нефротический синдром; прогрессирующая почечная дисфункция.

Морфологическое исследование позволяет, кроме верификации основного диагноза, провести дифференциальную диагностику с рядом заболеваний клубочков. В то же время, при достоверной клинико-лабораторной картине и быстрой положительной динамике заболевания нефробиопсия может не проводиться.

Среди других лабораторных маркеров острого постстрептококкового ГН – снижение уровня комплемента (фракции С3, С4) более чем у 90% пациентов; гипергаммаглобулинемия – в 90%; криоглобулинемия – в 75% случаев.

Лечение

Режим – постельный (до трех недель при значительных отеках, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности). Ограничение соли до 3-4 г/сутки, жидкости – в острый период при наличии массивных отеков, гипертензии; в последующем объем потребляемой жидкости не должен превышать суточный диурез. Ограничение приема белка до 0,6 г/кг/сутки (не более 2-3 недель) – при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации.

Лечение стрептококковой инфекции (пенициллины, макролиды 2–3-го поколений) выполняется только при сохранении ярких клинических проявлений, положительных результатах высевов с кожи, из зева, при высоких титрах антистрептококковых антител в крови.

Основные направления: нормализация артериального давления (ингибиторы АПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов), купирование отеков (петлевые диуретики), поддержание водно-электролитного баланса. Лечение осложнений: энцефалопатии, гиперкалиемии,

отека легких; острого повреждения почек, при необходимости – с применением ЗПТ на фоне нарастания азотемии и гиперкалиемии.

Терапия ГКС целесообразна только при нефротическом синдроме, сохраняющемся свыше двух недель, стабильно сниженной СКФ, затянувшемся течении (в т.ч. при невозможности проведения нефробиопсии). По современным данным этот вариант лечения не имеет достаточной доказательной базы.

Прогноз

Острый постстрептококковый ГН должен заканчиваться выздоровлением, без перехода в ХБП. Допускаются случаи «выздоровления с дефектом», в частности, при наличии очаговых изменений в структуре почек.

Течение острого нефритического синдрома, прежде всего, у пожилых коморбидных пациентов, может осложниться развитием стойкой сердечной недостаточности на фоне задержки жидкости и тяжелой АГ; азотемией, вплоть до летального исхода.

Персистирующий мочевого синдром (асимптоматическая гематурия и следовая протеинурия) сохраняется на протяжении нескольких месяцев, а в некоторых случаях (у 25% взрослых) более года. Уровень креатинина крови возвращается к исходному через 3-4 недели. Отдаленный прогноз благоприятный: частота развития терминальной почечной недостаточности составляет менее 1%.

Факторы неблагоприятного прогноза (преимущественно у взрослых):

- пожилой возраст;
- быстро прогрессирующая ПН; неэффективный контроль артериальной гипертензии;
- персистирующая более 3-6 месяцев протеинурия свыше 3 г/сутки;
- большое количество полулуний в биоптате.

б) Гломерулопатии

Мембранозная нефропатия (МБНП)

Определение

МБНП – иммуноопосредованная гломерулопатия, которой свойственны отложения иммунных комплексов под эпителием ГБМ (с повреждением подоцитов) и интрамембранозно; с диффузными на-

рушениями структуры базальной мембраны клубочков в виде ее утолщения, расщепления и удвоения; наряду с развернутой клинической картиной мочевого или нефротического синдромов.

Эпидемиология

Частота МБНП составляет 12–23% среди всех первичных заболеваний клубочков у взрослых; пик заболеваемости – в период от 30 до 50 лет; чаще у мужчин, с более тяжелым течением. МБНП – самая частая причина нефротического синдрома у взрослых (до 40% случаев). Рецидивы в трансплантате не превышают 10%.

Классификация МБНП

1. Идиопатическая (первичная).
2. Вторичная (причины):
 - аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит и пр.);
 - инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ, малярия, эндокардит и др.);
 - злокачественные опухоли (карциномы, лимфомы и т.д.);
 - лекарства (каптоприл, НПВС, пеницилламин и др.).

Патогенез

В 2009 г. обнаружен патогенетически значимый антиген (подоцитарный рецептор фосфолипазы А2). На фоне стимуляции В-лимфоцитов и синтеза аутоантител при идиопатической (первичной) мембранозной нефропатии формируются иммунные комплексы с депозицией под эпителием ГБМ.

При этом активируется система комплемента с образованием мембраноатакующего комплекса (С5б-9), вызывающего тяжелые повреждения подоцитов и белков в составе фильтрационного барьера базальной мембраны клубочков. Кроме того, выявлено участие механизмов клеточного иммунитета, в частности, мононуклеарной инфильтрации с синтезом провоспалительных цитокинов, а также роста проницаемости клеточных мембран.

В 30% мембранозная нефропатия носит вторичный характер, среди причин – гепатиты В, С, туберкулез, сифилис, опухоли почек, легких, лимфомы; действие лекарств – купренил, каптоприл, нестероидные противовоспалительные средства.

МБНП часто ассоциирована с другими заболеваниями: системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, саркоидозом, сахарным диабетом, псориазом и др. При вторичной МБНП наблюдают-

ся циркулирующие иммунные комплексы с включениями вирусных, опухолевых и других антигенов.

Морфология

Световая микроскопия: диффузное неравномерное утолщение и удвоение ГБМ, спайки капилляров с капсулой, очаги гломерулосклероза. Атрофия эпителия канальцев, очаговый и диффузный фиброз тубулоинтерстиция.

Имунофлюоресцентная микроскопия: в дебюте характерны мелкие депозиты IgG, C3, C5b-9 под эпителием, далее определяются крупные иммунные депозиты в базальной мембране клубочков.

На электронной микроскопии: утрата малых ножек и деструкция подоцитов; на поздних стадиях – резорбция иммунных депозитов в толще гломерулярной базальной мембраны.

Клиника

В дебюте заболевания в 30% случаев развивается нефротический синдром, у 60% – значимая протеинурия; гематурия – у 40% пациентов. Артериальная гипертензия на этапе развернутой клинической картины возникает в 40–50% случаев. Нефротический синдром постепенно прогрессирует, манифестируя у 80% пациентов; характерно раннее снижение СКФ с частотой свыше 30% случаев. 10-летняя общая выживаемость пациентов отмечается в 75%.

Особенностью течения мембранозной нефропатии являются высокая частота тромботических осложнений на фоне выраженного нефротического синдрома (свыше 20%, особенно при альбумине крови менее 20 г/л), тромбозы глубоких вен нижних конечностей (до 20%), возникновение тромбозов.

Диагностика

После установления клинко-морфологического диагноза проводится дифференциальная диагностика первичных и вторичных форм заболевания. Ключевой маркер первичности МБНП: обнаружение антител к подоцитарному антигену фосфолипазы А2 (PLA2R; тест положительный у 70% пациентов с идиопатической МБНП). Снижение уровня или исчезновение этих антител предшествует достижению ремиссии НС; повторный рост в циркуляции отражает угрозу рецидива.

Отрицательный тест на антитела к подоцитарному антигену подтверждает вторичный характер МБНП и требует выявления основной причины гломерулопатии.

Лечение

Исходно выполняется стратификация риска прогрессирующей утраты функции почек при МБНП.

а) Низкий риск:

– СКФ в норме, ПУ менее 3,5 г/сутки, альбумин крови выше 30 г/л;

– или СКФ в норме, ПУ менее 3,5 г/сутки, или ее снижение более чем на 50% после 6 месяцев терапии иАПФ или БРА.

б) Средний риск:

– СКФ в норме, протеинурия более 3,5 г/сутки;

– или нет ее снижения более чем на 50% после 6 месяцев терапии ингибиторами АПФ или БРА.

в) Высокий риск:

– СКФ ниже 60 мл/мин. и/или протеинурия выше 8,0 г/сутки более 6 месяцев;

– или СКФ в норме, протеинурия выше 3,5 г/сутки;

– или нет снижения протеинурии после 6 месяцев терапии ингибиторами АПФ или БРА; альбумин крови ниже 25 г/л;

– или наличие антител к PLA2R свыше 50 ЕД/мл.

г) Очень высокий риск:

– жизнеугрожающий нефротический синдром или быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации.

Тактика ведения пациентов с МБНП

а) При низком риске лечение не проводится, показано наблюдение.

б) При среднем риске – начало иммуносупрессивной терапии в составе ритуксимаба или сочетания ингибиторов кальциневрина и глюкокортикостероидов.

в) При высоком риске – ритуксимаб или комбинации циклофосфана и ГКС, или ингибиторов кальциневрина и ритуксимаба.

г) При очень высоком риске показано сочетание циклофосфана и глюкокортикостероидов; у пациентов с СКФ ниже 50 мл/мин. доза циклофосфана снижается на 50%.

Дополнения

Пациентам с протеинурией выше 0,5 г/сутки, наличием АГ назначаются иАПФ или БРА; при наличии дислипидемии выполняется ее коррекция статинами.

При формировании нефротического синдрома без быстрого снижения СКФ и развития осложнений возможно отсрочить начало иммуносупрессивной терапии минимум на 6 месяцев, с учетом частоты спонтанных ремиссий МБНП (до 30–35% случаев), с назначением блокаторов РААС (иАПФ, БРА).

Иммуносупрессивная терапия:

– не показана при ПУ менее 3,5 г/сутки, альбумине крови выше 30 г/л и СКФ более 60 мл/мин.;

– не проводится при наличии нефротического синдрома и нормальной скорости клубочковой фильтрации (кроме пациентов с наличием хотя бы одного фактора риска серьезных осложнений: острого повреждения почек, инфекции, тромбоемболий).

В этом случае назначаются ритуксимаб или схема Понтителли, или сочетание ингибиторов кальциневрина и глюкокортикостероидов в течение 6 месяцев. Коррекция терапии осуществляется по уровню в крови антител к PLA2R. На фоне применения ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) в первые три месяца существует высокий риск возникновения острой нефротоксичности; показаны мониторинг АД, уровня креатинина, концентрации препарата в крови; профилактическое назначение блокаторов кальциевых каналов.

Противопоказания к иммуносупрессивной терапии:

– стабильный уровень креатинина крови более 320 мкмоль/л; или СКФ менее 30 мл/мин., с уменьшением размеров почек на УЗИ (длина почки менее 8 см);

– наличие тяжелых или потенциально жизнеугрожающих инфекций.

Профилактика тромбозов:

– высокий риск при альбумине крови менее 25 г/л, а также на фоне приема ГКС;

– исходно показан низкомолекулярный гепарин, далее – дополнение варфарина; при достижении терапевтической дозы варфарина отменяется гепарин.

Прогноз

Факторы неблагоприятного прогноза:

– возраст старше 50 лет, мужской пол;

– суточная потеря белка более 8,0 г;

– снижение функции почек в дебюте МБНП;

- отсутствие ответа на лечение;
- выраженный фиброз тубулоинтерстиция.

Долгосрочный прогноз определяется тяжестью течения мембранозной нефропатии в первые пять лет заболевания; неоднократное рецидивирование нефротического синдрома существенно ухудшает перспективы пациентов с МБНП.

Болезнь минимальных изменений (БМИ)

Определение

БМИ – непролиферативная гломерулопатия, обусловленная повреждением подоцитов с развитием нефротического синдрома. Не имеет морфологических критериев при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии; диагностируется при электронной микроскопии на основе диффузного слияния малых ножек подоцитов (иммунная или неиммунная подоцитопатия).

Эпидемиология

У взрослых БМИ в качестве причины нефротического синдрома составляет 1/4 всех случаев; у детей этот показатель возрастает до 80%. Средний возраст взрослых больных – 42 года, частота – 2-3 случая на 100 000. БМИ в большей степени встречается в странах Азии среди арабов и афроамериканцев.

Исходно трактуемый рядом исследователей как нефроз (заболевание канальцев), данный вариант патологии почек изучался профессором С.С. Зимницким, который одним из первых указал на его возможную гломерулярную природу.

Классификация

Большинство случаев БМИ являются идиопатическими и носят первичный характер. Вторичная БМИ (10–20%) может быть ассоциирована с HCV-, ВИЧ-инфекциями; патологией атопической природы (бронхиальная астма, поллинозы и др.), системными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа), опухолями (лимфомы, карциномы).

Патогенез

Ведущим механизмом развития идиопатической БМИ считается дисфункция Т-клеточного иммунитета, возникающая на фоне исходных генетических дефектов структурных белков подоцитов и базальной мембраны клубочков.

При этом происходит рост продукции лимфокинов (ИЛ-4, 10, 13), участвующих в образовании циркулирующих факторов проницаемости. Точкой их приложения служат эпителиальные клетки (подциты), выстилающие гломерулярную базальную мембрану. Наблюдаемый при этом феномен слияния ножковых отростков подцитов обусловлен нарушениями их цитоскелета. Следствием комплекса действующих факторов являются повреждение гломерулярного фильтрационного барьера, прогрессирующая протеинурия с исходом в нефротический синдром.

Морфология

При световой и иммунофлюоресцентной микроскопии в зоне клубочков отсутствуют морфологические изменения, не выявляются депозиты иммуноглобулинов и фракций комплемента. Основные патологические изменения определяются при электронной микроскопии: деструкция, набухание, слияние малых ножек подцитов, приводящие к развитию прогрессирующей протеинурии. В тубулоинтерстиции наблюдаются дистрофические изменения с накоплением липидов и белка в клетках эпителия проксимальных канальцев.

При достижении ремиссии нефротического синдрома некоторые морфологические нарушения могут носить обратимый характер.

Клиника

Классической основой клинической картины БМИ служит внезапное развитие и быстрое прогрессирование НС. Ему свойственны массивная протеинурия, отеки вплоть до анасарки, тяжелая гипоальбуминемия; гиповолемия; характерна также высокая гиперлипидемия за счет роста синтеза атерогенных липопротеидов низкой плотности.

У больных молодого возраста обычно отсутствуют выраженный мочевого синдром, стойкая артериальная гипертензия; функция почек, как правило, сохранна. Типичной чертой нефротического синдрома служит его высокая стероидочувствительность с развитием полной ремиссии в относительно короткие сроки у большинства пациентов.

Генерализованные подвижные отеки – наиболее частый и выраженный компонент клиники БМИ. В их основе – не только снижение онкотического давления плазмы, рост капиллярной проницаемости для альбумина, но и задержка натрия с нарушением его транспорта в канальцах.

У взрослых выделяется ряд негативных особенностей клинической картины. В частности, ответ на стероидную терапию значительно хуже; до 35% пациентов страдают диастолической артериальной гипертензией, у 40% выявляется микрогематурия. У 30–50% взрослых больных развивается почечная недостаточность, из них до 15% пациентов старше 60 лет – с исходом в терминальную ПН.

Осложнения нефротического синдрома

а) Гиповолемический шок: наиболее часто встречается при БМИ. Причина – резкое снижение онкотического давления плазмы с быстрым уменьшением ОЦК. Проявляется гипотонией, тахикардией, олигурией с формированием преренального или ренального ОПП с острым ишемическим канальцевым некрозом. Риск возрастает при тяжелой гипоальбуминемии (менее 20 г/л).

б) Острое повреждение почек также возникает чаще, чем при других гломерулопатиях (до 25% случаев у взрослых пациентов). Основные механизмы: гипоперфузия почек; обструкция канальцев белковыми цилиндрами; применение НПВС, цитостатиков, рентгеноконтрастов. Исходы ОПП обычно благоприятные, необратимая почечная дисфункция наблюдается редко.

в) Тромбозы, эмболии развиваются в 25% случаев нефротического синдрома у пациентов с БМИ; риск подобных осложнений в 8 раз выше, чем в общей популяции. Причины: рост вязкости крови и уровня фибриногена, повышенная агрегация тромбоцитов, потеря с мочой плазминогена, антитромбина III и других антикоагуляционных компонентов. Локализация: вены нижних конечностей, почечные (с частотой до 50%) и мезентериальные вены. Частота венозных тромбоэмболий у взрослых – более 40%.

Диагностика

Основывается на типичных клинических и лабораторных проявлениях нефротического синдрома с установлением клинико-морфологического диагноза. Следует также исключить вторичный характер БМИ (до 20% случаев).

Лечение

Постельный режим, ограничение соли до 3-4 г/сутки, жидкости до 1,5 л/сутки. Белок в рационе сохраняется до 0,8-1,0 г/сутки, преимущественно растительный.

Диуретики (петлевые) 2-3 раза в день в/в. Антипротеинурические препараты (ингибиторы АПФ, БРА) применяются только при стероидорезистентном нефротическом синдроме. Недостаточный эффект мочегонных восполняется продленной ультрафильтрацией. При первом эпизоде нефротического синдрома не рекомендуется назначение статинов с целью лечения ГЛП или нефропротекторов. На фоне длительного курса ГКС необходимы протективные препараты кальция и витамина Д.

Инициальная терапия

ГКС: в дозе 1 мг/кг/сутки (до 80 мг/сутки) не дольше 16 недель; снижение дозы через 2 недели после достижения полной ремиссии.

Критерии:

- полная ремиссия – снижение ПУ менее 0,3 г/сутки, стабильный уровень креатинина, альбумин выше 35 г/л;
- частичная ремиссия – снижение ПУ до 0,3-0,5 г/сутки, или более 50% от исходной;
- рецидив – рост ПУ свыше 3,5 г/сутки после достижения полной ремиссии;
- стероидорезистентность – персистирование ПУ более 3,5 г/сутки со снижением менее чем на 50% от исходной;
- стероидозависимость – рецидив во время терапии ГКС или через 2 недели после ее завершения.

НС купируется, в среднем, через 2-4 недели адекватной терапии у 60% пациентов. Достижение только частичной ремиссии в дебюте не типично для БМИ, нужен поиск другой возможной причины.

При наличии противопоказаний к ГКС назначаются циклофосфамид или ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), или ММФ с низкими дозами ГКС.

Лечение часто рецидивирующей БМИ (два и более рецидивов за 6 месяцев или 4 и более в течение года):

- циклофосфамид (если ранее не применялся);
 - или ритуксимаб; или ингибиторы кальциневрина; или ММФ.
- Профилактика тромбоэмболий проводится:
- при альбумине менее 25 г/л;
 - застойной СН;
 - тромбозах в анамнезе;
 - индексе массы тела более 35 кг/кв. м.

Показано назначение низкомолекулярных гепаринов с переводом на варфарин; общая длительность – до 6–12 месяцев.

Прогноз

Длительность базисной терапии в дебюте БМИ способствует продолжительным ремиссиям. Факторы риска обострений у взрослых пациентов: раннее начало заболевания, частые рецидивы; формирование стероидорезистентности.

При длительном отсутствии ответа на гормональную терапию возникает необходимость повторных нефробиопсий. В этих случаях часто выявляется фокальный сегментарный гломерулосклероз, требующий других подходов в лечении.

От 6 до 10% взрослых пациентов погибают в течение нескольких лет после дебюта болезни. Большинство случаев – нелеченные или рефрактерные к лечению больные. Основные причины смерти: сердечно-сосудистые заболевания, легочная тромбоэмболия, уремические осложнения, тяжелые инфекции.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)

Определение

ФСГС: непролиферативная гломерулопатия с дебютной морфологической картиной склероза отдельных гломерулярных сегментов и исходной сохранностью остальных клубочков; характеризуется клиникой нефротического синдрома, артериальной гипертензии, ранним снижением функции почек.

Эпидемиология

ФСГС служит самой частой причиной идиопатического НС у взрослых (до 35%), одной из актуальных причин терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии. Среди взрослых пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом мужчины составляют до 60%. В трансплантате заболевание рецидивирует в 30–50% случаев.

Классификация

Первичный (идиопатический) ФСГС

Вторичный ФСГС

1. Генетически обусловленный (мутации генов структурных белков в подоцитах).

2. Ассоциированный с вирусами (ВИЧ, цитомегаловирус, Эпштейна-Барр, Коксаки, HCV).

3. Индуцированный лекарствами (НПВС, ингибиторы кальциневрина, интерферон, адриамицин, героин).

4. Вызванный гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией (АГ, СД, ожирение, олиgoneфрония, дисплазия почечной ткани, первичные заболевания клубочков).

Патогенез

Основную роль в развитии первичного ФСГС отводят повреждению подоцитов под действием внешних или эндогенных повреждающих агентов (вирусы, провоспалительные цитокины, внутриклубочковая гиперфилтрация и гипертензия), циркулирующих факторов проницаемости (ИЛ-6, растворимый рецептор к урокиназе, гемопексин и др.), вследствие генетического дефекта подоцитарных белков.

Структурные нарушения цитоскелета и малых ножек подоцитов, слияние фильтрационных щелей приводят к развитию и росту протеинурии. Поврежденные эпителиоциты слущиваются, оголяют участки ГБМ с развитием синехий (сращений) базальной мембраны с капсулой клубочков. Именно в этих зонах исходно образуются участки сегментарного склероза с дальнейшим переходом к глобальному гломерулосклерозу, фиброзу тубулоинтерстиция.

Морфология

Световая микроскопия: зоны склероза и гиалиноза в некоторых сегментах отдельных клубочков (не более 60% клубочков в биоптате), расширение мезангиального матрикса, синехии гломерулярной базальной мембраны с капсулой клубочка; дистрофия эпителия канальцев, умеренный фиброз интерстиция.

Иммунофлюоресцентная микроскопия: депозиты IgM и C3 в склерозированных сегментах пораженных клубочков на ГБМ и в мезангии. При вторичных формах возможны и другие иммуноглобулины в составе депозитов (IgG, IgA).

Электронная микроскопия: гипертрофия, слияние ножек, дегенерация и отслойка подоцитов от ГБМ.

Выделяют несколько гистологических вариантов ФСГС, отличающихся по клинической картине, частоте и темпам развития почечной недостаточности:

1. верхушечный (17%);

2. перихилярный (26%);
3. коллабирующий (11%);
4. клеточный (3%);
5. неспецифический (40%).

Клинико-морфологические особенности

Верхушечный вариант – сегментарный склероз в области верхушки клубочков. Тяжелый нефротический синдром обнаруживается в 80%, но лучше отвечает на ГКС; полные ремиссии в 50%; пятилетняя почечная выживаемость – 76%.

Перихилярный вариант – вторичная форма ФСГС. Отмечается склероз и гиалиноз в области ворот клубочка; нефротический синдром в 55% случаев; артериальная гипертензия – у 80% пациентов; ремиссии достигаются редко – у 20% пациентов. Трехлетняя почечная выживаемость составляет 75% случаев.

Коллабирующая гломеруллопатия чаще встречается у афроамериканцев (в 91% случаев), при ВИЧ- и героиновой нефропатиях. Морфология: коллапс сосудистых петель клубочков; клеточные полулуния, быстрое развитие гломерулосклероза, фиброза интерстиция. Тяжелый нефротический синдром, ответ на ГКС – лишь у 25% пациентов; терминальная почечная недостаточность формируется через 15 месяцев; трехлетняя почечная выживаемость – 33%.

Клеточный вариант – пролиферация мезангия, эндотелия; коллапс капилляров, тяжелое поражение канальцев. По течению и прогнозу близка к коллабирующему варианту ФСГС.

Неспецифический вариант – морфология клубочков лишена специфичности; тубулоинтерстициальные изменения не выражены. Нефротический синдром – в 67%, артериальная гипертензия – у 80% пациентов, полные ремиссии достигаются в 13%. Прогноз: 3-летняя почечная выживаемость – 65%.

Клиника

Преобладает нефротический синдром (около 70% случаев), у взрослых, как правило, резистентный к глюкокортикостероидам. Ранняя АГ диагностируется у 50–80% больных; типична микрогематурия, в 30% случаев – протеинурия преднефротического уровня. В дебюте заболевания почечная недостаточность наблюдается у 25–50% пациентов. Терминальная почечная недостаточность при ФСГС формируется, в среднем, через 38 месяцев.

Наиболее тяжело протекает особая морфологическая форма ФСГС – коллабирующая гломеруллопатия, которая характеризуется резистентным нефротическим синдромом, ранней азотемией (до 50% пациентов уже в дебюте заболевания) с развитием терминальной почечной недостаточности, в среднем, через 15 месяцев.

Верхушечный вариант ФСГС по течению и прогнозу более благоприятен, чем другие формы; реже встречается артериальная гипертензия и ранняя дисфункция почек. При его лечении эффективность базисной терапии значительно выше.

Основные осложнения нефротического синдрома при фокальном сегментарном гломерулосклерозе:

- гиповолемический шок;
- венозные тромбозы (ветви легочной артерии 38%, почечные вены 20–30%, глубокие вены голени 34%);
- артериальные тромбозы (ишемический инсульт в 25% случаев);
- тромбоэмболии у 7–14% пациентов.

Лечение

Пациентам с ФСГС с протеинурией более 0,5 мг/сутки и отсутствием нефротического синдрома назначаются ингибиторы АПФ или БРА с антипротеинурической целью и в качестве антигипертензивных препаратов. У пациентов с ХБП С3-С5 и протеинурией свыше 0,5 г/сутки для достижения более выраженного эффекта и замедления снижения СКФ к лечению может быть добавлен пентоксифиллин.

Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, БРА) назначаются также всем пациентам с ФСГС и нефротическим синдромом при отсутствии противопоказаний. Пациентам с ХБП С1-С5 проводится терапия препаратами из группы статинов (аторвастатин, розувастатин) для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и снижения смертности, коррекции ДЛП.

Инициальная терапия

Цель терапии

а) Полная ремиссия: снижение ПУ менее 0,2 г/сутки, альбумин сыворотки выше 35 г/л.

б) Частичная ремиссия: снижение протеинурии менее 0,2–3,5 г/сутки или снижение протеинурии более чем на 50% от исходного уровня, стабильная СКФ.

Критерии

Рецидив: рост ПУ выше 3,5 г/сутки, альбумин сыворотки более 35 г/л после того, как была достигнута полная ремиссия.

Стероидорезистентность: персистирующая ПУ, несмотря на лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сутки или 2 мг/кг/сутки через день в течение свыше 4 месяцев.

Стероидозависимость: два рецидива во время курса терапии ГКС или в течение двух недель после завершения курса стероидной терапии.

Первая линия ИСТ – высокие дозы ГКС до 80 мг/сутки или до 120 мг через день не более 16 недель до полной ремиссии.

При развитии стероидорезистентности или серьезных побочных эффектов – назначение ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) длительностью до 4-6 месяцев. При непереносимости ЦсА альтернативой может быть ММФ.

При достижении ремиссии прием препарата продолжается не менее 12 месяцев (для снижения риска обострения). Возможна отмена препарата при СКФ менее 30 мл/мин.

Прогноз

Данный вариант гломеруллопатии – один из наиболее неблагоприятных. Среди больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих хронический диализ, доля ФСГС достигает 40–50% всех случаев заболеваний клубочков.

При отсутствии нефротического синдрома и нормальной скорости клубочковой фильтрации 10-летняя почечная выживаемость достигает 90%.

У пациентов с нефротическим синдромом:

- терминальная ПН формируется через 6-8 лет;
- при наличии протеинурии более 14 г/сутки терминальная ПН возникает через 2-3 года;
- 10-летняя почечная выживаемость составляет 50%.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- нефротический синдром; снижение СКФ в дебюте; артериальная гипертензия;
- коллабирующая гломеруллопатия;
- гипертрофия клубочков, тяжелые поражения канальцев, сосудов, диффузный фиброз интерстиция.

При их наличии 10-летняя почечная выживаемость пациентов составляет менее 50%.

При отсутствии ответа на терапию 5-летняя общая выживаемость не более 65%, 10-летняя – у 30% больных ФСГС.





Структура, функции

Интерстиций составляет не менее 15% объема почек; окружает каналы и сосудистую сеть почек; представлен внеклеточным матриксом. Основные функции: структурная поддержка отдельных нефронов; транспорт молекул между сосудами и просветом канальцев почек (реабсорбция и секреция); катаболизм белков, жиров и углеводов; синтез гормонов и цитокинов (эритропоэтин, простагландины и др.), секреция белка Тамма–Хорсфалла. Канальцы и интерстиций составляют около 80% объема почки.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)

Определение

ОТИН – острое диффузное заболевание почек в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов; проявляется воспалительными изменениями с преимущественным поражением тубулоинтерстиция, нарушениями концентрационной и фильтрационной почечных функций и частым развитием острого повреждения почек.

Французский врач и патолог J.M. Charcot впервые предложил разделить болезнь Брайта с выделением интерстициального и паренхиматозного нефритов. Первое описание острого ТИН принадлежит W.T. Councilman (1898): «Острое воспаление почки, характеризующееся клеточной и водной экссудацией в интерстициальную ткань, сопровождаемое дегенерацией эпителия».

Этиология

Причинами ОТИН могут быть инфекции (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, НКВИ, HCV-, HBV-

инфекции), метаболические нарушения (гиперурикемия, холестериновая атероэмболия), аутоиммунные заболевания (СКВ, системная склеродермия, саркоидоз, синдром Шегрена), опухоли, радиация и т.д.

В настоящее время ключевым фактором возникновения острого ТИН являются нефротоксичные лекарственные препараты. Так, нестероидные противовоспалительные средства (как селективные, так и неселективные) служат причиной до 75% случаев ОТИН (особенно при сочетании с ингибиторами АПФ и мочегонными), антибиотики – до 45%. Риск возникновения ОТИН на фоне приема НПВС возрастает после 66 лет в 5-7 раз. В этот перечень не так давно включены некоторые популярные гастропротекторы: ингибиторы протонной помпы (омепразол), H₂-блокаторы (циметидин).

Рентгеноконтрастные йодсодержащие препараты вызывают до 34% всех внутригоспитальных ОТИН, осложненных острым повреждением почек. При нефробиопсии пациентов с неуточненным ОПП частота острого ТИН составила 15%.

К факторам риска возникновения ОТИН относятся возраст старше 60 лет, состояния с резким падением ОЦК (травмы, ранения, операции, шок, кровопотеря); застойная СН, сахарный диабет, артериальная гипертензия; исходная нефропатия с ХБП, дегидратация.

Патогенез

Основной мишенью для патогенных воздействий на каналцы служит тубулоинтерстиций, уязвимость которого во многом связана с исходным недостаточным кровоснабжением, активной секрецией нефротоксинов клетками канальцев, наличием агрессивных лизосомальных протеаз в тубулярном эпителии, реабсорбцией ряда повреждающих агентов (мочевая кислота).

Следует выделить несколько звеньев патогенеза острого тубулоинтерстициального нефрита:

- острое воспаление интерстиция;
- прямая тубулотоксичность действующих факторов;
- интратенальная вазоконстрикция;
- блок микроциркуляции за счет отека интерстиция, развития тромботической микроангиопатии.

Общими механизмами повреждения тубулоинтерстиция служат иммунные реакции клеточного или гуморального типов.

В частности, повреждающее действие лекарств связывают с формированием аутоантигенов из поврежденных компонентов базальных мембран канальцев. В ответ начинается синтез антитубулярных аутоантител с запуском аутоиммунных реакций. Роль экзогенных гаптенов при образовании циркулирующих иммунных комплексов могут играть антигены бактерий и вирусов, медикаменты.

Существенное значение в патогенезе имеют клетки-мигранты при остром воспалении в зоне канальцев, прежде всего, макрофаги, Т-лимфоциты и нейтрофилы, участвующие в синтезе провоспалительных (ФНО-альфа) и ростовых (ТФР-бета) цитокинов с повреждением тубулярных структур.

Кроме того, важнейшим механизмом генеза тубулопатии являются гемодинамические нарушения с почечной вазоконстрикцией, обструкцией канальцев, внутриклубочковой гипотензией и резким падением фильтрации.

Особый вариант ОТИН возникает после эндоваскулярных вмешательств, сопутствующих ангиографий, передозировки антикоагулянтов. В основе лежит эмболия внутрипочечных артерий кристаллами холестерина, источником которых служат поврежденные атеросклеротические бляшки брюшной аорты и почечных артерий. При этом возможно возникновение синдрома быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

В процессе разрешения ОТИН нарастает тубулоинтерстициальный фиброз, что приводит к постепенному формированию терминальной почечной дисфункции.

Морфология

Диффузный отек интерстиция, инфильтрация коркового и мозгового слоев моноцитами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками. В случаях аллергических ОТИН дополнительно появляется инфильтрация эозинофилами. При некоторых системных заболеваниях (саркоидоз, гранулематоз Вегенера), осложненных развитием ОТИН, в тканях канальцев формируются специфические гранулемы.

Выражена также дистрофия, а в более тяжелых случаях и атрофия эпителия канальцев; выявляются очаги фиброза. При системных заболеваниях (в частности, системной красной волчанке) оп-

ределяются депозиты IgG и С3-фракции комплемента на базальных мембранах канальцев.

Как правило, клубочки не затронуты; исключением можно считать ОТИН на прием нестероидных противовоспалительных средств, при котором возможно прямое токсическое повреждение подоцитов с последующей массивной протеинурией.

Наиболее тяжелые морфологические изменения характерны для острого канальцевого некроза: дилатация канальцев, очаговые некротические изменения эпителия петель нефрона в мозговом слое, их секвестрация; в последующем – склероз этих зон, облитерация канальцев, очаговый и диффузный фиброз интерстиция, папиллярный некроз.

Клиника

Заболевание обычно начинается остро с проявлениями синдрома общей интоксикации. Клинико-лабораторная картина острого повреждения почек возникает у большинства пациентов. При этом более тяжелые формы ОПП (3-я стадия) наблюдаются в половине случаев, 1-я и 2-я стадии развиваются реже, в среднем, с частотой по 25% каждая.

Характерно снижение диуреза, иногда с болями в пояснице, отеками, повышением АД (до 45%) в рамках острого тубулоинтерстициального нефритического синдрома. Лабораторными признаками служат гематурия, умеренная протеинурия до 1,0 г/сутки; в общем анализе крови – лейкоцитоз, эозинофилия (чаще при лекарственном генезе ОТИН), быстрый рост креатинина и мочевины сыворотки (в первые 12–24 часа), нарушения водно-электролитного баланса, КОС, падение СКФ.

На УЗИ отмечают увеличенные размеры почек, повышенную эхоплотность паренхимы. Для наиболее частых – лекарственных ОТИН – типично отсутствие дозозависимого негативного эффекта действующего препарата.

Диагностика

При сборе анамнеза необходимо установление причинного фактора повреждения почек. Ключевыми в ранней диагностике ОТИН являются мочево́й синдром и картина острого повреждения почек. В ходе клинико-лабораторного обследования уточняются этиология и тяжесть ОПП с исключением обструктивных причин; нали-

чие возможной взаимосвязи с первичными системными, инфекционными, дисметаболическими заболеваниями.

При своевременной диагностике, устранении действующих этиологических факторов и адекватной терапии основные клинико-лабораторные проявления купируются в течение 2-3 недель с более длительным сохранением симптомов нарушения концентрации: полиурии, гипо-изостенурии. Появление признаков быстрого прогрессирования ПН при неуточненной причине ОПП может рассматриваться как показание к нефробиопсии.

Лечение

Исходно отменяется все предшествующее лечение, прекращается воздействие других повреждающих факторов. Показаны гидратация с использованием кристаллоидных изоосмолярных растворов (хлорида натрия, глюкозы), восстановление диуреза с помощью петлевых диуретиков, купирование гиперкалиемии, антигипертензивные препараты с ограничением блокаторов РААС (ингибиторов АПФ, БРА). Выполняется коррекция электролитных нарушений при развитии синдрома «сольтеряющей почки» на фоне полиурии (в 1/3 случаев – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Осуществляется мониторинг основных гемодинамических параметров и критериев состояния функции почек. Заместительная почечная терапия при ОТИН требуется более чем в 50% случаев и проводится по общим показаниям.

Прогноз

При исключении действия этиологических факторов и должном лечении прогноз преимущественно благоприятный с удовлетворительной реконвалесценцией. Госпитальная летальность составляет до 30%; при этом наличие ОПП служит независимым фактором риска смерти пациентов в условиях ОРИТ.

После разрешения ОТИН в общей группе возможно развитие или прогрессирование имеющейся ХБП у 40% пациентов; терминальная ПН фиксируется в 4% случаев. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается после острых ТИН, ассоциированных с приемом НПВС; при этом почечная недостаточность возникает в 53% случаев. При других вариантах лекарственных острых ТИН частота почечной недостаточности составляет 36%.

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН)

Определение

КИН – острое нарушение почечной функции в течение 24–72 часов после внутрисосудистого введения контраста, при отсутствии альтернативной причины. Характеризуется ростом креатинина сыворотки более чем на 25% или на 44,2 мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем. У 80% пациентов азотемия отмечается уже в первые сутки от начала заболевания.

Эпидемиология

В мире ежегодно выполняется до 80 миллионов рентгеноконтрастных процедур (РКП). В общей группе КИН возникает после РКП с частотой 2–15% случаев, в группах риска – более 50%.

КИН служит одной из основных причин внутригоспитального ОПП с частотой 12% и летальностью до 30%. Так, развитие КИН у больных сахарным диабетом при незначительной почечной дисфункции наблюдается в 9–40%; при тяжелых нарушениях – в 50–90%. Риск формирования хронической болезни почек через 2–5 лет после перенесенной КИН возрастает в 20 раз.

Типы йодсодержащих контрастных препаратов

Первая генерация – ионные высокоосмолярные (урографин, тразограф, изопак и др.). Частота осложнений 10–12%, в группе риска – до 50%.

Вторая генерация – неионные низкоосмолярные (ультравист, омнипак, ксенетикс). Частота осложнений – 1–3%, в группе риска – 16%.

Третья генерация – неионные изоосмолярные (визипак, изовист). Вероятность КИН в группе риска ниже в 11 раз.

В отдельную группу включаются контрасты для МРТ на основе гадолиния, традиционно считающиеся безопасными. Однако показано, что их нефротоксичность сравнима с йодсодержащими препаратами. Кроме того, применение данных контрастов при ХБП С4–С5 может привести к развитию «нефрогенного системного фиброза» (в 7% случаев), при котором также поражаются кожные покровы. Альтернативы: использование КТ, МРТ без контрастирования, выполнение МРТ с контрастами, содержащими макроциклические хелаты (гадобутрол и др.).

Патогенез

Основные механизмы возникновения КИН: прямой токсический эффект контраста с некрозом эпителия проксимальных канальцев; рост токсической осмолярности (содержание контраста в моче в 100 раз выше, чем в крови в связи с его свободной фильтрацией и отсутствием реабсорбции канальцами). Именно некроз канальцевых мембран служит основой развития ОПП при контрастной нефропатии. Слущивающийся тубулярный эпителий образует клеточный детрит, способный вызывать внутривисочечную обструкцию канальцев.

Следующий этап патогенеза – гемодинамический, с блокадой эффекта вазодилататоров и генерализованной вазоконстрикцией. Это приводит к снижению перфузии почек, падению скорости клубочковой фильтрации. Параллельно развивается агрегация эритроцитов с микротромбозами.

К факторам высокого риска острого повреждения почек после применения рентгенконтрастов относятся: наличие сахарного диабета, исходная нефропатия со снижением СКФ менее 50 мл/мин., креатинин сыворотки выше 120 мкмоль/л. Кроме того, возраст более 70 лет, повторное введение контраста, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, патология сосудов, артериальная гипертензия, высокая протеинурия, нефротический синдром; применение диуретиков, НПВС, антибиотиков, циклоспорина А.

Клиника

В клинической практике возможны следующие варианты контраст-индуцированной нефропатии:

- неолигурическое ОПП с транзиторным ростом креатинина и/или преходящим снижением СКФ;
- олигурическое острое повреждение почек, не потребовавшее диализа;
- олигурическое ОПП с необходимостью заместительной почечной терапии.

У 80% пациентов с КИН рост уровня креатинина выявляется в первые сутки, с максимумом на 3-5-е сутки и возвратом к исходному уровню через 2-3 недели. Неолигурическая форма контраст-индуцированной нефропатии является наиболее частой; типично субклиническое течение, затрудняющее раннюю диагностику.

В тяжелых случаях с острым канальцевым некрозом формируется смешанное (ренальное, преренальное) острое повреждение почек с олигоанурией, прогрессирующей азотемией, нарушениями гемодинамики, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Для этих пациентов, как правило, в ранние сроки необходима заместительная почечная терапия.

Сложность курации данного контингента связана также с наличием предшествующих заболеваний: ИБС, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, различных нефропатий. В ряде случаев причиной острой почечной дисфункции может стать атероземболия как следствие выполненного внутрисосудистого вмешательства.

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию, не входят в группу риска развития КИН.

Диагностика

Диагноз КИН базируется, в частности, на сборе анамнеза, выявлении факторов риска и оценке состояния функции почек до выполнения РКП. При развитии синдрома ОПП алгоритм диагностики включает разграничение острой почечной дисфункции и ХБП; определение гемодинамического (преренального) и обтурационно- (постренального) механизмов повреждения почек; наличие исходных заболеваний как возможной причины ОПП.

Стандартами оказания медицинской помощи при остром повреждении почек предусмотрено использование биомаркера почечного повреждения – нейтрофильного липокалина (NGAL) – для диагностики в первые сутки. Показано, что у пациентов с контраст-индуцированной нефропатией рост данного биомаркера в крови выявляется уже через 2 часа после рентгеноконтрастной процедуры; при этом повышение креатинина происходит лишь через 12 часов.

Лечение

Противопоказания к РКП

Контрастное исследование не назначается при наличии у пациентов некомпенсированных состояний:

- циркуляторный коллапс;
- застойная сердечная недостаточность;
- тяжелые электролитные нарушения.

Лечебные мероприятия выполняются в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии по общим принципам неотложной помощи при ренальном остром повреждении почек, с участием специалистов по профилю основной патологии.

Показания к началу заместительной почечной терапии

Заболевания тубулоинтерстиция

а) Экстренные:

- гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л при наличии ЭКГ-признаков и отсутствии эффекта от проводимой терапии;
- гипervолемия с развитием отека легких и/или головного мозга, резистентного к диуретикам;
- декомпенсированный метаболический ацидоз (рН менее 7,15) при отсутствии эффекта от консервативной коррекции.

б) Другие показания:

- азотемия с мочевиной плазмы 30 ммоль/л и более;
- диурез менее 200 мл в течение 12 часов или анурия (при адекватной коррекции гиповолемии или дегидратации);
- уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия, нейромиопатия);
- гипермагниемия 4 ммоль и более с анурией, выраженная диснатриемия;
- тяжелое острое повреждение почек (3-й стадии) и/или быстро прогрессирующее ОПП.

Профилактика КИН

Перед выполнением РКП проводится стратификация риска КИН по уровню расчетной СКФ (формула СКД-EP1):

низкий риск – СКФ 60 мл/мин. и выше;

средний риск – СКФ 30 – 59 мл/мин.;

высокий риск – СКФ менее 30 мл/мин.

Исходные мероприятия профилактики

Адекватный выбор генерации контрастов: в группе высокого риска – применение 2-й (омнипак, ксенетикс) или 3-й (визипак) генераций; минимально эффективный объем контраста. Имеется высокий риск КИН при повторном выполнении рентгеноконтрастной процедуры менее чем через 7 дней.

Методы и средства плановой профилактики

1. Группы пациентов низкого (среднего) риска

а) Отмена потенциально нефротоксичных медикаментов за 3-4 дня до РКП (нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов АПФ, БРА, диуретиков, антибиотиков и др.); осмотр терапевта; оценка скорости клубочковой фильтрации и уровня креатинина до РКП и в течение 72 часов после процедуры.

б) Гидратация: в/в введение 0,9% раствора NaCl (1 мл/кг/час) 12 часов до РКП и 24 часа после процедуры. При низком риске контраст-индуцированной нефропатии рекомендована пероральная гидратация. Объем инфузии снижается до 0,5 мл/кг/час при наличии фракции выброса на эхокардиографии менее 35%, хронической сердечной недостаточности II функционального класса и выше.

в) Ацетилцистеин (вазодилататор, антиоксидант) внутрь 600–1200 мг дважды в сутки до и после РКП; показан только при низком риске контраст-индуцированной нефропатии.

г) Статины (аторвастатин, флувастатин) 80 мг/сутки 2-3 дня до рентгеноконтрастной процедуры, 40 мг/сутки после процедуры (контроль АЛТ, АСТ в динамике).

2. Группа пациентов высокого риска

а) Тщательная оценка потребности в конкретной РКП («польза–риск»); отмена потенциально нефротоксичных медикаментов за 3-4 дня до РКП; мониторинг скорости клубочковой фильтрации и уровня креатинина; осмотр нефролога.

б) Гидратация: 0,9% раствор NaCl в/в (2-3 мл/кг/час) 12 часов до РКП и 24–48 часов после процедуры.

в) Статины 80 мг 4–5 дней до и сутки после РКП.

Методы и средства экстренной профилактики

Опрос пациента при поступлении в стационар: есть ли патология почек, белок в моче, проводились ли операции на почках; страдает ли АГ, патологией суставов, сахарным диабетом?

При утвердительном ответе на любой вопрос – экстренное определение креатинина крови и расчетной СКФ, оценка группы риска КИН по уровню СКФ; объективное обследование.

1. Группы пациентов низкого (среднего) риска

а) Ацетилцистеин 600 мг в/в перед введением контраста.

б) Гидратация: 0,9% раствор NaCl в/в (1 мл/кг/час); начало перед введением контраста, в ходе и после рентгеноконтрастной процедуры в течение суток.

2. Группа пациентов высокого риска

а) В/в болюсно перед введением контраста: преднизолон 30–60 мг с учетом массы тела, супрастин 1-2 мл, глюконат кальция 10% – 10 мл.

б) Гидратация: 0,9% раствор NaCl в/венно (2-3 мл/кг/час); начало перед введением контраста, в ходе и после рентгеноконтрастной процедуры в течение 24–48 часов.

НПВС-ассоциированная нефропатия (НПВС-НП)

Определение

НПВС-НП – острое или хроническое поражение почек с преимущественным повреждением эпителия канальцев, интерстиция и, в ряде случаев, подоцитов ГБМ в результате приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Эпидемиология

Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВС с целью купирования хронического болевого синдрома, из них до 40% составляют люди в возрасте свыше 65 лет. Именно в этой возрастной группе частота развития НПВС-нефропатии возрастает в 10 раз. В некоторых развитых странах среди пациентов, использующих НПВС, ежегодно насчитывается более 7 тысяч летальных исходов и 70 тысяч госпитализаций. В перечне причин терминальной ПН и начала хронического диализа доля НПВС-нефропатии составляет 12%.

Патогенез

Ключевым ферментом метаболизма простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты служит циклооксигеназа (ЦОГ, изоферменты ЦОГ-1, 2, 3). Эффекты ПГ в почках: вазодилатация, поддержание почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевых функций с экскрецией калия, натрия.

Внепочечные позитивные эффекты: системная вазодилатация, гастропротекция, бронходилатация, поддержка функции эндотелия, снижение риска тромбозов. Негативные эффекты ряда ПГ: повреждение тканей, боль, воспаление, лихорадка, ишемия органов, активация провоспалительных цитокинов, тромбозы.

Механизм действия НПВС связан с блокадой синтеза простагландинов, участвующих в развитии ревматических и некоторых других заболеваний. Этот процесс реализуется за счет инактивации изоферментов ЦОГ-1,2,3 с уменьшением выраженности воспалительных реакций.

При этом нарушенный синтез почечных простагландинов приводит к вазоконстрикции, внутрпочечной и системной гипертензии, задержке жидкости и натрия, гиперкалиемии. Кроме того, НПВС оказывают прямое токсическое действие на эпителий канальцев с некрозом; вызывают также повреждение подоцитов на гломерулярной базальной мембране с формированием массивной протеинурии.

В результате в группах пациентов высокого риска существует угроза НПВС-нефропатии с острым повреждением почек как гемодинамического (преренального), так и ренального генеза.

После длительного (свыше года) регулярного приема НПВС возникают постепенное снижение почечного кровотока, хроническая ишемия, активация факторов роста с последующим формированием диффузного фиброза интерстиция и медленно прогрессирующей почечной дисфункции в рамках хронического ТИН.

Классификация НПВС

Основана на особенностях взаимодействия отдельных препаратов с изоферментами циклооксигеназы.

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ 1, 2:

– напроксен, ибупрофен, пироксикам.

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-1:

– низкие дозы аспирина.

3. Частично селективные ингибиторы ЦОГ-2:

– нимесулид, мелоксикам.

4. Селективные ингибиторы ЦОГ-3:

– парацетамол.

5. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2:

– коксибы (целекоксиб, эторикоксиб – зарегистрированы в РФ).

Клиника

1. *Острая НПВС-нефропатия*

Составляет до 7% всех случаев ОПП; 37% всех лекарственных повреждений почек. К факторам риска повреждения почек относят-

ся: пожилой возраст, предшествующие острая кровопотеря, септический шок; диарея, передозировка диуретиков (со снижением ОЦК); нефротический синдром, ХСН; исходное поражение почек любого генеза (ГН, стеноз почечных артерий, другие лекарственные нефропатии); оперативные вмешательства.

В ряде случаев заболевание развивается через несколько часов после начала приема НПВС.

Для клиники преренального ОПП характерны гиповолемия, эпизоды гипотонии, отсутствие мочевого синдрома, рост азотемии; при своевременной адекватной терапии возможно быстрое обратное развитие клинической картины.

Ренальный вариант ОПП протекает с макрогематурией, протеинурией, высокой азотемией, симптомами гиперволемии, артериальной гипертензией, отеками; ранний клинический признак – олигоанурия.

Течение более тяжелое, с частой потребностью в остром гемодиализе, ультрафильтрации. Восстановление функций почек длительное, возможны исходы в ХБП. В ряде исследований показана одинаковая частота развития острого повреждения почек на фоне использования как неселективных, так и селективных НПВС.

2. ХТИН, ассоциированный с приемом НПВС

Протекает субклинически, в мочевом синдроме отмечаются микрогематурия, минимальная протеинурия; ранние проявления – нарушения концентрации (полиурия, гипо-изостенурия, никтурия). Суммарная функция почек снижается медленно, при этом формируется анемия, артериальная гипертензия. Характерны тубулярные дисфункции: задержка натрия, калия и воды; снижение эффективности мочегонных и антигипертензивных препаратов.

Примером могут служить множественные случаи подострой необратимой почечной дисфункции с исходом в терминальную ПН и ЗПТ, возникшие в Европе в 1993 г. В основе заболевания – использование сборов китайских трав. Морфологическая диагностика показала быстрое развитие диффузного интерстициального фиброза. Установлено, что в состав сборов во всех случаях, кроме растительных действующих агентов (аристолохиевая кислота), входили также препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств.

Внепочечные осложнения НПВС-нефропатии

Факторы риска: возраст старше 65 лет, курение, алкоголизм; наличие ИБС, застойной СН; острый инфаркт миокарда или ОНМК в анамнезе; неэффективный контроль артериальной гипертензии; язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе, инфекция *H. Pylori* (НР); прием нескольких НПВС, их высокие дозы, сочетание с глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, диуретиками.

1. Гастроэнтеропатии

Чаще наблюдаются при использовании неселективных НПВС, минимум осложнений вызывают коксибы. Возможны эрозии, язвы желудка, 12-перстной и тонкой кишки; кровотечения, анемия, перфорации, синдром мальабсорбции. Частота при длительном приеме НПВС – свыше 40%, возникают даже при однократном приеме препаратов.

Причины: дефицит протекторов слизистой желудочно-кишечного тракта, угнетение регенерации, ухудшение кровотока, дисфункция эндотелия, инфекция НР.

Лечение, профилактика: гастропротекторы; оптимальны (лишены значимых побочных эффектов) де-нол, некسيوم, гастрал, алмагель; противопоказаны омепразол, циметидин; с осторожностью применять квамател, ранитидин.

Выводы по гастроинтестинальным осложнениям НПВС-нефропатии

Относительные противопоказания к назначению НПВС:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с эпизодами кровотечений в анамнезе;
- интестинальные эрозивно-язвенные осложнения.

2. Кардиоваскулярные осложнения

а) Возникновение или дестабилизация артериальной гипертензии на фоне длительного приема любых НПВС (неселективных, селективных).

Причины: блок синтеза депрессорных простагландинов, снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, рост активности РААС, эндотелина, норадреналина; задержка в каналах натрия и жидкости.

Следствие: риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности, кардиоваскулярных катастроф; снижение на 30% эффек-

тивности ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов АТ–II, бета-блокаторов, диуретиков.

б) Развитие ХСН при длительном использовании любых НПВС ассоциировано с ростом угрозы смерти или повторной госпитализации пациентов (с приемом НПВС связана каждая пятая госпитализация больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью).

в) Острый инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть.

Частота составляет 1-2% всех больных с ежедневным приемом НПВС (в мире – 30 миллионов человек).

Причины: сочетание патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, а также высокого риска коронаротромбозов, которые могут возникать даже после 7-дневного курса НПВС.

Выводы по кардиоваскулярным осложнениям НПВС-нефропатии

Прием любого НПВС повышает угрозу большинства осложнений минимум в два раза. Наличие доказанной ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений – противопоказания к назначению любых НПВС (не исключая коксибов).

Рекомендации по профилактике НПВС-ассоциированных осложнений НПВС-нефропатии.

1. Тщательная оценка факторов риска у каждого пациента перед назначением НПВС.

2. Индивидуальный выбор максимально безопасных препарата и дозы НПВС (в группах повышенного риска предпочтительны высокоселективные препараты – коксибы).

3. Обязательное углубленное обследование пациента с оценкой исходного риска НПВС-индуцированных осложнений; в сложных случаях – консультация кардиолога, гастроэнтеролога.

Диагностика

При установлении острой НПВС-нефропатии учитываются данные анамнеза о предшествующем приеме данных препаратов. В клинической картине ключевым маркером являются наличие и темпы развития синдрома ОПП. Необходимы разграничение вариантов повреждения почек (преренальное, ренальное, постренальное); дифференцировка ОПП и хронической болезни почек.

Для хронического ТИН, ассоциированного с НПВС, в анамнезе важно наличие персистирующего болевого синдрома с постоянным приемом препаратов; симптомов электролитных и концентрационных нарушений (отеки, полиурия, никтурия, гипо-изостенурия; эпизоды аритмии и др.), анемии, артериальной гипертензии. При ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии у пациентов на фоне ХТИН определяются уменьшение размеров и неровность контуров почек, уплотнение паренхимы с повышением эхогенности.

Лечение

Острая НПВС-нефропатия

Отмена нефротоксичных препаратов, иАПФ, БРА. Экстренная терапия в условиях ОРИТ по стандартам лечения ОПП. Мониторинг основных параметров функции почек, гемодинамики, водно-электролитного баланса, КОС. При необходимости – начало заместительной почечной терапии, ультрафильтрация.

ХТИН, ассоциированный с НПВС

Индивидуальный выбор наиболее безопасного препарата из группы НПВС, минимально эффективной дозы. Рациональная диета, ограничение соли до 3-4 г/сутки, жидкости; малобелковая диета при СКФ менее 60 мл/мин. Для антигипертензивной терапии показаны блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов АТ-II. Назначаются также гидрохлоротиазид (индапамид), петлевые диуретики; препараты железа, эритропоэтина для коррекции анемии.

Прогноз

После перенесенной острой НПВС-нефропатии (особенно при ренальном варианте острого повреждения почек) высок риск дальнейшего прогрессирования почечной дисфункции с исходом в терминальную почечную недостаточность. В случаях появления артериальной гипертензии при хроническом ТИН возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений с возможным летальным исходом при развитии острого инфаркта миокарда, инсульта.

Острый рабдомиолиз. Миоглобин-индуцированная нефропатия

Определение

Острый рабдомиолиз – прямое повреждение или дефект метаболизма миоцитов скелетных мышц в силу разных причин. Ха-

рактерны дисфункция и некроз мышц, поступление в кровотока их внутриклеточных компонентов, в частности, гипермиоглобинемия.

Эпидемиология

Острый рабдомиолиз вызывает ежегодно до 10% всех случаев ОПП, которое возникает, в среднем, у 30% пациентов с обширным повреждением мышц. Общая смертность в этой популяции составляет до 46%, в зависимости от этиологии, сроков начала, наличия сопутствующих заболеваний, эффективности лечения.

Классификация

1. Острый рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой.
2. Острый рабдомиолиз, не связанный с физической нагрузкой.

Факторы риска всех видов острого рабдомиолиза:

- сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение;
- длительный прием нефротоксичных препаратов;
- гипоксия, гипертермия; дегидратация;
- генетические дефекты гемоглобина.

Группы риска:

- военнослужащие ранних сроков службы;
- тяжелоатлеты, марафонцы;
- пациенты с переломами костей и длительной иммобилизацией;
- наркоманы.

Актуальные физические причины острого рабдомиолиза:

- политравмы (у пациентов – 25% всех случаев ОПП, 75% всех случаев применения острого гемодиализа);
- гипертермия, «тепловой удар» (20% случаев острого рабдомиолиза с развитием ОПП);
- минно-взрывная травма;
- синдромы длительного раздавливания, позиционного сдавливания, длительная иммобилизация;
- сверхсильные физические нагрузки у здоровых людей.

Актуальные нефизические причины острого рабдомиолиза:

- инфекции (вирусы ВИЧ, Эпштейна-Барр, простого герпеса, гриппа; малярия);
- лекарства (НПВС, статины, глюкокортикостероиды, тиазиды, димедрол, наркотики).

Патогенез

Острый рабдомиолиз приводит к осмотическому отеку клеток с активацией клеточных протеаз, ишемией мышц и гибелью миоцитов. Происходит массивное поступление в кровь продуктов разрушения: миоглобина, ферментов (КФК, ЛДГ, печеночных трансаминаз), пуринов, калия, фосфатов.

Повреждение почек при остром рабдомиолизе реализуется в рамках «острого гем-пигментного синдрома» – токсического повреждения клеток проксимальных канальцев почек, обусловленного действием гема, вследствие реабсорбции избыточных количеств гемсодержащих белков (миоглобина, свободного гемоглобина).

Роль миоглобина является кардинальным фактором эндогенной интоксикации при остром рабдомиолизе. Показано, что разрушение всего лишь 100 г мышечной ткани способно вызвать клинический синдром острого рабдомиолиза с резким повышением уровня миоглобина в циркуляции.

Негативные свойства миоглобина: вазоконстрикция, нарушение микроциркуляции, повреждение эндотелия почечных микрососудов и некроз эпителия канальцев. Образует нерастворимые комплексы с тубулярным белком Тамма–Хорсфалла с образованием слепков, обтурирующих просвет канальцев.

В итоге формируется компрессия почечной паренхимы, тканевая гипоксия. Объем внутривисочечной обструкции канальцев определяет степень дальнейшего нарушения функции почек и прогноз. Миоглобин также способствует фиброзу тубулоинтерстиция, гломерулосклерозу, формированию терминальной ПН.

Острая миоглобин-индуцированная нефропатия (МИ – НП) – острое повреждение почек, возникающее у пациентов с острым рабдомиолизом при внутривисочечной обструкции канальцев мышечным детритом, некрозе тубулярного эпителия, вызванного прямым токсическим действием миоглобина. Частота – до 50% всех случаев острого рабдомиолиза.

Морфология МИ – НП

Клеточная инфильтрация (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты). Отек, некроз, атрофия тубулярного эпителия. разрывы базальной мембраны канальцев. Слепки в просвете канальцев, тромбоз микрососудов; очаговый фиброз тубулоинтерстиция.

Клиника МИ – НП

Сроки развития: 24–48 часов после действия этиологического фактора.

Характеризуется появлением мочи цвета кока-колы (черного чая), возможна олигоанурия. Типичны общая слабость, интенсивные миалгии, тошнота, рвота. Локально наблюдаются отек и размягчение поврежденных мышц (как правило, бедра, икры, ягодицы), их гипертонус, возникновение судорог.

В крови и моче определяется рост миоглобина; чаще находят лишь бессимптомный рост ферментов и очень быстрый подъем уровня креатинина сыворотки без нарастания мочевины; повышение калия, фосфора, мочевой кислоты. Характерна также гиперферментемия с нарастанием уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Ключевым клинико-лабораторным синдромом является развитие ренального острого повреждения почек с частотой до 33% у пациентов с острым рабдомиолизом. Лабораторным маркером возможного ОПП служит рост КФК более 5000 МЕ/л в сроки до 12 часов.

Осложнения:

- острая гиповолемия;
- ДВС-синдром;
- печеночная недостаточность;
- аритмии; ацидоз; азотемическая энцефалопатия;
- компартмент-синдром (переход жидкости из сосудистого русла в область поврежденных мышц и ее задержка).

Диагностика

В анамнезе устанавливаются этиологические факторы острого рабдомиолиза. Диагностически значимы: картина ренального ОПП или его сочетания с преренальным вариантом; гиперферментемия, наличие миоглобина в крови и моче; нарастание креатинина без повышения мочевины. При выполнении МРТ оцениваются локализация и объем очагов поврежденных мышц.

В ходе диагностики исключаются внутрисосудистый и аутоиммунный гемолиз (наличие эпизодов оперативных вмешательств с применением АИК, постановкой искусственных клапанов; аутоиммунных заболеваний; пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Лечение

Основные направления:

- элиминация и инактивация повреждающих факторов (токсины, лекарства и пр.);
- поддержание диуреза (маннитол, 0,9% раствор хлорида натрия в/в до 1,5 л/час, до диуреза 200–300 мл/час;
- ощелачивание мочи раствором соды для профилактики образования нерастворимых слепков с обструкцией просвета канальцев;
- экстренная коррекция электролитных нарушений;
- кардиопульмональный мониторинг на фоне инфузионной терапии.

Эффекты маннитола: снижает отложение гем-пигментных цилиндров в канальцах, уменьшает степень тубулярного повреждения свободными радикалами, предупреждает развитие анурии; при наличии эффекта показана длительная инфузия 1-2 г/кг/сутки, скорость 5,0 г/час, с раствором хлорида натрия.

При отсутствии роста диуреза после введения тестовой дозы (60 мл 20% раствора за 20 минут) далее не применять. Маннитол противопоказан при развитии анурии.

Лечение и профилактика ДВС-синдрома – инфузии тромбомассы, свежезамороженной плазмы. При ренальном ОПП – ранний острый гемодиализ по общепринятым показаниям.

Прогноз

В группе пациентов с посттравматической острой миоглобин-индуцированной нефропатией летальность может достигать 20% случаев.

Предиктором благоприятной общей и почечной выживаемости служит раннее агрессивное лечение.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН)

Определение

ХТИН: диффузное медленно прогрессирующее воспалительное поражение почечного тубулоинтерстиция с нарушением концентрационной и суммарной функции почек и преобладанием фиброзных изменений.

Эпидемиология

В основе – действие любого ксенобиотика в течение 12 месяцев и более. Частота хронического тубулоинтерстициального нефрита

среди больных с начальной почечной недостаточностью составляет от 30 до 40%; среди пациентов на заместительной почечной терапии – до 15–25%.

Классификация ХТИН

Лекарственные
Наследственные
Метаболические
Токсические
Аутоиммунные
Инфекционные
Идиопатические

Патогенез

Возникновению хронической тубулопатии часто предшествуют врожденные почечные дисплазии (недоразвитие или вторичная атрофия канальцев, сосудистые дефекты). Существует также генетически обусловленная повышенная чувствительность к некоторым медикаментозным аллергенам. Играет роль также исходная уязвимость тубулоинтерстиция за счет скудного кровоснабжения.

В развитии ХТИН преобладает воздействие длительного приема некоторых лекарственных препаратов. Наибольшую роль играют нестероидные противовоспалительные средства, цитостатики, антибиотики; их сочетания увеличивают риск формирования хронического ТИН.

Выделяют также варианты ХТИН с иммунным патогенезом, возникающие при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, саркоидозе, отторжении почечного трансплантата. При формировании иммунопатологических реакций в зоне тубулоинтерстиция возможно образование циркулирующих иммунных комплексов с участием антигенов поврежденного эпителия, интерстиция и аутоантител к ним; клеточной инфильтрации с запуском локального синтеза провоспалительных и ростовых цитокинов.

Морфология

Характерны клеточная инфильтрация (лимфоциты, макрофаги, реже – эозинофилы), тубулярная дистрофия и атрофия, диффузный фиброз интерстиция, гиалиноз артериол, на поздних стадиях – ишемическое сморщивание отдельных клубочков, гломерулоскле-

роз. В отдельных случаях выявляются депозиты иммуноглобулинов и фракций комплемента на базальной мембране канальцев и в интерстиции.

Клиника

Как правило, представлена мочевым, гипертензивным, анемическим синдромами и почечной дисфункцией.

В анализах мочи определяют умеренную гематурию, минимальную протеинурию (в том числе за счет белка Тамма–Хорсфалла). Частота артериальной гипертензии составляет от 30 до 60%; хроническая железодефицитная анемия возникает на уровне ХБП С2–С3, достигает 80–90% случаев на поздних стадиях ХБП. Почечная недостаточность развивается у 40–60% пациентов с лекарственным ХТИН. Почти в половине случаев проявляются симптомы нарушения концентрации (полиурия, гипо-изостенурия, никтурия).

Диагностика

Таким образом, для хронического тубулоинтерстициального нефрита характерны длительное латентное течение, минимальный мочевого синдром, постепенно нарастающие нарушения концентрации, водно-электролитный дисбаланс, медленно прогрессирующая почечная недостаточность с ростом азотистых шлаков, артериальная гипертензия и снижение СКФ; ранний анемический синдром, не всегда соответствующий степени почечной дисфункции.

Необходимы мониторинг основных параметров функции почек, гемодинамики, водно-электролитного баланса; инструментальные исследования (УЗИ почек), наблюдение нефролога.

Лечение

Патогенетическое лечение не разработано. Особое внимание следует уделить коррекции таких клинико-лабораторных синдромов, как артериальная гипертензия, нарушения электролитного обмена, анемия, уремические осложнения почечной недостаточности.

Симптоматическая и неотложная терапия проводятся по общим принципам лечения пациентов нефрологического профиля. Непременными условиями являются максимальное ограничение нефротоксичных препаратов; контроль за уровнем азотистых шлаков и СКФ, степенью нарушений концентрационной функции почек.

При выраженной АГ, появлении начальных признаков почечной дисфункции показана корректировка диеты с ограничением соли,

животных белков; необходим также отказ от курения. Рекомендуются блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, БРА); коррекция гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии, гиперфосфатурии. Целесообразно использование препаратов, улучшающих почечную микроциркуляцию (пентоксифиллин, сулодексид), антианемических средств.





Вторичная нефропатия при сахарном диабете (ВН-СД)

Определение

ВН-СД – поражение почек, возникающее у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, с характерным морфологическим эквивалентом в виде диабетического гломерулосклероза, фиброза интерстиция, артериосклероза.

В настоящее время термин «диабетическая нефропатия» в международной практике признан устаревшим, не имеющим единого определения.

Эпидемиология

Распространенность ВН-СД увеличивается в соответствии с быстрым ростом заболеваемости сахарным диабетом, составляющей 8% населения мира (более 450 млн; из них у 40% формируется ХБП с нарастанием почечной дисфункции); прогноз к 2045 г. – свыше 700 млн пациентов с диабетом.

Присоединение ХБП значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, частоту исходов в терминальную ПН с началом заместительной почечной терапии или пересадкой почек; формирует артериальную гипертензию, дисфункцию эндотелия, АУ/ПУ, анемию. Сочетание сахарного диабета и ХБП в 8 раз повышает риск кардиоваскулярной смерти.

Вероятность начала заместительной почечной терапии у пациентов с СД выше в 12 раз по сравнению с общей популяцией. Количество пациентов с сахарным диабетом на хроническом диализе в развитых странах достигает почти 50% среди всех больных, получающих заместительную почечную терапию.

Среди причин подобной негативной динамики – пандемия ожирения, малоподвижный образ жизни; рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, который приобрел характер эпидемии; увеличение числа пациентов с СД 1 типа.

Патогенез

Факторы риска развития ХБП при сахарном диабете:

- наследственность, мужской пол, курение;
- исходная нефропатия, артериальная гипертензия, ДЛП, протеинурия более 1,0 г/сутки;
- неэффективный контроль гипергликемии.

Роль внутриклубочковой гиперфльтрации

а) Стойкая дилатация приносящей артериолы клубочков (избыток глюкозы, глюкогона).

б) Одновременно – спазм выносящей артериолы (активация АТ-II, эндотелина; медиаторов воспаления и фиброза).

в) Далее – формирование гиперфльтрации и гипертензии в клубочках.

Вывод: ранние стадии ХБП при СД трактуются как модель поражения почек за счет гиперфльтрации.

Роль гормонов и цитокинов жировой ткани в развитии ХБП при сахарном диабете

а) Синтез в адипоцитах: лептин – гипертрофия клубочков, повреждение эндотелия, АГ, АУ, ПУ.

б) Синтез в адипоцитах: фактор некроза опухоли-альфа (провоспалительный цитокин) – дисфункция эндотелия, тромбоз, нефросклероз.

в) Синтез в адипоцитах: ангиотензиноген – предшественник АТ-II; эффекты ангиотензина-II – вазоконстрикция, спазм выносящей артериолы клубочков, фиброз интерстиция, нефросклероз.

Основные механизмы развития вторичной нефропатии

1. Гипергликемия с образованием и депозицией в почках продуктов повышенного гликирования.

2. Развитие гиперфльтрации и гипертензии в клубочках за счет нарушения почечной гемодинамики и системной АГ.

3. Активация внутрипочечной РААС.

4. Появление альбуминурии/протеинурии с повреждением эпителия канальцев и фиброзом интерстиция; дислипидемия с индукцией фиброгенеза в почках.

5. Повреждение подоцитов гломерулярной базальной мембраны, рост протеинурии.

6. Следствие: стимуляция продукции мезангиального матрикса в клубочках; формирование гломерулосклероза.

Морфология

Клубочки: на ранних стадиях ВН-СД начинается расширение мезангиального матрикса, в последующем – пролиферация мезангия, неравномерное утолщение базальной мембраны, очаговый (узловой) и диффузный гломерулосклероз (формирование узелков Киммельстила–Уилсона).

Сосуды: гиалиноз артериол, аневризмы капилляров, артериосклероз.

Канальцы: атрофия эпителия канальцев, очаговый и диффузный фиброз интерстиция.

Классификация

В соответствии с общепринятой классификацией (Могенсен и соавт., 1983) выделяют следующие стадии поражения почек при сахарном диабете.

I. Стадия гиперfiltrации: основные признаки – внутриклубочковые гиперfiltrация, гиперперфузия; нормаальбуминурия; скорость клубочковой filtration высокая; возникает в дебюте вторичной нефропатии.

II. Стадия начальных структурных изменений: клинических признаков нет; нормаальбуминурия; в отдельных случаях – ретинопатия; гиперfiltrация; гипертрофия клубочков, расширение мезангиального матрикса, умеренная мезангиальная пролиферация, утолщение гломерулярной базальной мембраны; срок развития – не менее двух лет с момента дебюта нефропатии.

III. Стадия начальной нефропатии: повышение АД, ретинопатия с частотой до 50%, альбуминурия в пределах 30–300 мг/сутки, СКФ – норма или умеренно повышена; начальные явления гломерулосклероза; развивается при анамнезе свыше пяти лет.

IV. Стадия выраженной нефропатии: артериальная гипертензия у большинства пациентов, ретинопатия и периферическая полинейропатия в 100% случаев, протеинурия, снижение СКФ, гиперлипидемия; склероз более 50% клубочков, интерстициальный фиброз; формируется через 10–15 лет с начала заболевания.

V. Стадия уремии: диффузный гломерулосклероз более 80% клубочков, артериологиалиноз; скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.; ретинопатия, у части пациентов – с потерей зрения, артериальная гипертензия и полинейропатия у всех больных; анемия, азотемия; возникает более чем через 15 лет.

Клиника

Первые две стадии ВН-СД обычно бессимптомные, однако уже на этом этапе может проявляться АГ; часто она присутствует на стадиях альбуминурии. Наличие гиперfiltrации на стадиях 1–2 требует раннего назначения нефропротекторов (иАПФ, БРА).

Альбуминурия при любом типе диабета может быть обратима при условии своевременного применения препаратов из группы ингибиторов АПФ, БРА, эффективной коррекции гипергликемии и отказе пациентов от курения.

С точки зрения прогноза следует подчеркнуть риск ухудшения общего и сердечно-сосудистого прогноза, а также прогрессирования почечной дисфункции, если на 4-й стадии диабета протеинурия превышает уровень 1,0 г/сутки.

Существует ряд особенностей клинической картины и течения ВН-СД в зависимости от типа основного заболевания. Так, в дебюте сахарного диабета 1 типа реже выявляется альбуминурия и артериальная гипертензия. В последующем чаще и более быстрыми темпами возникает почечная недостаточность, которая и становится основной причиной летальных исходов (до 55%).

При СД 2 типа в дебюте чаще встречается артериальная гипертензия (30–60%), а также АУ/ПУ (10–40%). Более 50% пациентов в этой популяции страдают сочетанием ожирения и артериальной гипертензии, а 40% из них – коронарной болезнью.

На стадии стойкой протеинурии происходят быстрое падение скорости клубочковой фильтрации, рост АГ; протеинурия растет до уровня 1-2 г/сутки; лидирует сердечно-сосудистая смертность; через несколько лет формируется терминальная ПН.

Альтернативная патология почек при СД:

– вторичные заболевания клубочков (в 30% при СД 2 типа, 10% при СД 1 типа); чаще IgA-нефропатия; реже – МБПГН, мембранозная нефропатия, ФСГС;

– хронический ТИН, преимущественно медикаментозный, инфекционный, уратный; с медленным прогрессированием почечной недостаточности;

– ишемическая нефропатия – стенозирующий атеросклероз почечных артерий (при СД 2 типа – до 10% больных), при этом у 1/3 пациентов – стенозы во всех сосудистых бассейнах;

– острые токсические нефропатии (прием НПВС, антибиотиков, КИН);

– мочекаменная болезнь (высокий риск развития при глюкозе в крови выше 7,0 ммоль/л, гликированном гемоглобине более 6,5%; глюкозурии, ожирении); при СД 2 типа – рост риска МКБ в 2,5 раза;

– инфекции мочевых путей – у 40% пациентов с СД (в 3 раза выше, чем в общей популяции); генез – глюкозурия, нейропатия мочевого пузыря с нарушением уродинамики; характерны частые рецидивы.

Диагностика

Необходимы не только общие анализы мочи, но и обязательная оценка суточной потери белка и расчетной СКФ в динамике. Ключевым диагностическим маркером является альбуминурия с последующей протеинурией.

Роль альбуминурии (протеинурии):

– АУ менее 30 мг/сутки (высоконормальная), ассоциирована с ростом риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышением уровня общей смертности;

– появление альбуминурии свидетельствует о повреждении 20–25% нефронов;

– альбуминурия высокоспецифична для вторичной нефропатии при СД 1 типа;

– альбуминурия малоспецифична при поражении почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; лишь в 1/3 случаев отражает развитие вторичной нефропатии, в остальном служит признаком недиабетических вторичных нефропатий.

Прогрессирование нефропатии до этапа протеинурии соответствует склерозированию 50–70% нефронов с необратимыми изменениями в почках.

Клинико-лабораторная картина вторичной нефропатии при СД 2 типа лишь в 40% отражает развитие ВН-СД, в остальных случаях

ассоциирована с течением недиабетических поражений почек (нефросклероз при АГ, системный атеросклероз в рамках ИБП и др.). Для данной популяции пациентов характерны низкая продолжительность жизни и высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Показаны регулярные ультразвуковые и КТ-исследования почек; контролируется уровень АД, дислипидемии, гиперурикемия, гиперфосфатемия. Выполнение рентгенконтрастных процедур осуществляется только по строгим показаниям, на фоне плановой профилактики ОПП.

Лечение

Для пациентов с сахарным диабетом и ХБП (со стадии альбуминурии) рекомендовано:

- включение в рацион цельного зерна, овощей, фруктов, орехов, бобовых, растительных белков; калорийность 30–35 ккал/кг/сутки;
- снижение (или отказ от потребления) рафинированных углеводов, подслащенных напитков;
- отказ от курения;
- ограничение соли до 3 г/сутки;
- потребление белка 0,8 г/кг/сутки (на ЗПТ до 1,0–1,2 г/кг/сутки);
- лечебная физкультура – не менее 150 минут в неделю (в среднем);
- снижение массы тела при ИМТ свыше 27 кг/кв. м, СКФ более 30 мл/мин.

Подчеркивая роль избытка натрия в развитии сердечно-сосудистой и почечной патологии, пациентам с ХБП и сахарным диабетом желательно «не есть вне дома, не употреблять полуфабрикаты».

«Национальные рекомендации РФ по ХБП» (2021 г.) считают целесообразным:

- снижение белка в рационе менее 0,8 г/кг/сутки при ХБП С3-С5;
- не исключается возможность назначения низкобелковой диеты с потреблением белка до 0,3–0,4 г/кг/сутки в сочетании с препаратами незаменимых аминокислот (кетостерил).

Однако международные рекомендации (2020 г.) по ХБП и СД указывают, что у пациентов с сахарным диабетом и ХБП при традиционном ограничении углеводов, жиров, алкоголя и дополнительном сни-

жении белка может повыситься риск падения калорийности пищи, снижения качества жизни, учащения эпизодов гипогликемии.

Вывод: для ограничения белка данному контингенту «нет достаточной доказательной базы». Аналогичный вывод сделан по поводу снижения потребления мяса и избытка овощей и фруктов в рационе; при этом подчеркнуто, что подобные рекомендации «не доказаны в клинических исследованиях».

Медикаментозная терапия

1. Блокада РААС: замедление скорости утраты функции почек при СД и ХБП; антипротеинурическая терапия, снижение уровня повреждающих медиаторов в нефроне.

Используются препараты ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов АТ – II, их сочетания с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов; тактика применения: начиная с низких доз, вплоть до максимально рекомендованных и хорошо переносимых. Большинство средств из этой группы можно применять при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

В качестве дополнительных средств при наличии ПУ рекомендуются пентоксифиллин, сулодексид.

2. Антигипертензивная терапия: препараты из групп ингибиторов АПФ, БРА; с дополнениями – диуретики (тиазиды при СКФ более 30 мл/мин.; петлевые диуретики – лазикс, торасемид при СКФ менее 30 мл/мин.); антагонисты альдостерона при рефрактерной АГ (эплеренон, финеренон, спиронолактон).

3. Ряд современных антидиабетических препаратов обладает доказанными нефрокардиопротективными свойствами.

Метформин: снижение сердечно-сосудистой смертности и осложнений при СД 2 типа; используется при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа («глифлозины»): снижение гиперфильтрации и гипертензии в клубочках, уровня альбуминурии, рост почечной выживаемости; снижение задержки натрия и уровня АД, кардиоваскулярной летальности. Большинство препаратов применяются при скорости клубочковой фильтрации выше 30 мл/мин.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 («глютиды»): снижение альбуминурии, артериальной гипертензии, массы

тела, риска кардиоваскулярных заболеваний. Применяются при СКФ более 15–30 мл/мин.

4. Коррекция дислипидемии, анемии (статины, препараты ЭПО и железа).

Прогноз

Значительное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете наступает уже на этапе альбуминурии. Так, сердечно-сосудистая смертность при наличии альбуминурии достигает 2% пациентов в год, при почечной недостаточности этот параметр возрастает до 10–12%. Общая смертность пациентов с ВН-СД на стадии терминальной почечной дисфункции приближается к 20%.

Уратная (подагрическая) нефропатия (УНП)

«Подагра злая, скрючь седых вельмож; пусть, как их честность, и они хромают».

Уильям Шекспир (1623 г.)

Определение

УНП: различные варианты поражения почек, формирующиеся при нарушениях обмена мочевой кислоты, на фоне стойкой гиперурикемии.

Эпидемиология

Наиболее часто встречается уратный ХТИН: интерстициальный нефрит, возникающий вследствие длительного отложения кристаллов урата натрия в почечную паренхиму. Изменения в почках наблюдаются в 30–50% случаев установленной подагры.

Болеют чаще мужчины в возрасте около 60 лет. В общей популяции распространенность УНП может достигать 20%. У взрослых мужчин уровень мочевой кислоты в крови растет после 35 лет (у женщин – после 55 лет); повышается при ожирении, коррелирует с уровнем АД, возрастает при употреблении алкоголя.

Патогенез

М. Мальпиги еще в 1669 г. писал о подагре: «...заболевание частично является врожденным диатезом, развивающееся не из почечной структуры, а из изменений в крови. При этом изменения в почках сочетаются с изменениями в других частях тела».

Факторы риска гиперурикемии:

– носительство гена, кодирующего уриказу;

- большое количество пуринов в рационе (мясо, рыба, бобовые, томаты);
- злоупотребление алкоголем (красное вино, пиво);
- голодание с быстрым снижением массы тела, активная дегидратация (сауна, жаркий климат и др.);
- прием НПВС, диуретиков;
- анаэробные физические нагрузки.

Выделяется группа патологических состояний, при которых частота УНП может быть значительной: ожирение (абдоминальное), сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность III – IV ФК; иммуносупрессивная терапия лейкозов, лимфом, опухолей.

В развитии УНП участвуют наследственные механизмы; в частности, у некоторых пациентов имеется дефект X-хромосомы, контролирующей гиперпродукцию мочевой кислоты. Распространенной является мутация гена уриказы со снижением катаболизма мочевой кислоты. Избыточная реабсорбция уратов эпителием дистальных канальцев приводит к запуску механизмов повреждения и фиброза почечного интерстиция. Определенную роль при этом играют активированные клетки-мигранты с синтезом провоспалительных и профибротических цитокинов.

Уже на ранних этапах УНП нарушается концентрационная функция почек, активируется РААС с постепенным прогрессированием почечной артериальной гипертензии и гломерулосклероза. Проявляются также сопутствующие обменные нарушения: гипергликемия, дислипидемия, атеросклероз, которые способствуют формированию почечной недостаточности.

Выделяется также вторичная гиперурикемия при системных заболеваниях (саркоидоз, полицитемия, множественная миелома, гемолитическая анемия, лимфомы, гипотиреоз; синдром распада опухоли на фоне лучевой или химиотерапии, лекарственная гиперурикемия (НПВС, мочегонные).

Классификация

Основные формы уратной нефропатии

1. Острая мочекислая нефропатия с развитием ОПП.
2. Хронический уратный ТИН.

3. Уратный нефролитиаз.

4. Гиперурикемический вторичный ГН (IgA-нефропатия).

Морфология

В 1891 г. Жан-Мартин Шарко писал о морфологической картине подагры: «Преципитаты мочевой кислоты могут обнаруживаться в интерстиции, в собирательных трубках. Эти микротофусы могут вызывать интратубулярную и интраартериальную обструкцию».

При исследовании нефробиоптатов клубочки, как правило, не содержат специфических для УНП изменений, не считая минимального утолщения базальной мембраны и расширения мезангиального матрикса.

Основные проявления уратной нефропатии находят в канальцах и интерстиции. Это атрофия эпителия, локальные скопления уратов в интерстициальной ткани, клеточная воспалительная реакция с очагами некроза и последующим фиброзом; в сосудах часто выявляется артериолосклероз.

Клиника

Подагра как основа первичной гиперурикемии проходит в своем развитии следующие стадии:

- бессимптомная гиперурикемия;
- острый подагрический артрит (в 80% случаев);
- межприступная подагра;
- рецидивирующий подагрический артрит;
- хроническая тофусная подагра;
- подагрическая почка.

На последнем этапе, вслед за подагрической почкой, клиническую картину у пациентов можно охарактеризовать словами Гипократа: «Totum corpus est podagra».

Варианты поражения почек

Острая мочекислая нефропатия

Впервые проявляется на фоне эпизода провоцирующих воздействий: алкоголь, обильная мясная пища, длительное пребывание в сауне. Характеризуется массивной обструкцией почечных канальцев кристаллами уратов натрия. Быстро развивается картина острого повреждения почек: олигурия с возможным переходом в анурию, боли в пояснице, дизурия.

Моча приобретает бурую окраску, нарастает уровень креатинина, мочевины и калия в крови. Усугубляют прогноз высокая рефрактерная артериальная гипертензия, возможный гипертонический криз, иногда в сочетании с почечной коликой; развитие острой левожелудочковой недостаточности и отека легких.

Уратный хронический ТИН:

Интерстициальный нефрит, возникающий вследствие длительного отложения кристаллов урата натрия в почечную паренхиму.

Обычно диагностируется при первых проявлениях почечной дисфункции, длительное время протекая субклинически. Одним из ранних признаков в клинике служит появление артериальной гипертензии (до 60%). Лаборатория: гематурия, минимальная протеинурия, гиперурикозурия (в 90% случаев), затем гиперурикемия выше 0,4 ммоль/л (экскреция мочевой кислоты свыше 1100 мг/сутки); ранние гипо-изостенурия, никтурия и полиурия в пробе Зимницкого. Прогрессирует азотемия вплоть до явлений уремии.

Гиперурикемический вторичный ГН:

Как правило, соответствует наиболее частому варианту – МезПГН с морфологической картиной IgA-нефропатии; проявляется субклиническим течением, наличием изолированного мочевого синдрома, длительной сохранностью функции почек.

Диагностика

В анамнезе отмечаются факторы риска в образе жизни, сопутствующие заболевания с высоким риском гиперурикемии; жалобы, соответствующие проявлениям сниженной концентрационной функции. При обследовании мониторируются основные параметры функции почек, выявляются АГ, ДЛП, мочекаменная болезнь, наличие коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Диагностически значимы: гиперурикемия более 0,36 ммоль/л для женщин, более 0,42 ммоль/л для мужчин; экскреция мочевой кислоты (МК) с мочой свыше 1100 мг/сутки (при норме 300–600 мг/сутки). При ультразвуковом исследовании: уменьшение толщины паренхимы, проявления нефросклероза, камни почек.

Лечение

В диете предусмотрено ограничение белка, животных жиров. Исключаются (ограничиваются) факторы высокого риска гиперурикемии: мясо, рыба, морепродукты, подслащенные напитки, слад-

кие фрукты и соки (кроме цитрусов). Нейтральны: овощи, орехи, цитрусы, чай, молочные продукты. Снижают риск гиперурикемии: кофе, обезжиренные молочные продукты. Рекомендуются гидрокарбонатные минеральные воды.

Показания к лекарственной терапии при бессимптомной гиперурикемии: постоянный уровень мочевой кислоты в крови 0,78 ммоль/л и более; экскреция мочевой кислоты с мочой более 1000 мг/сутки; цитолитическая терапия опухолей.

Купирование острого подагрического артрита: колхицин по 2 таб. 3-6 раз в день, эффект – через 12 часов. Внутри/парасуставное введение гидрокортизона, затем – прием внутрь преднизолона (30–40 мг/сутки) на 3-4 дня. При наличии сердечно-сосудистых рисков – лечение в условиях стационара.

Показания к медикаментозному лечению при наличии уратной нефропатии:

а) базисная терапия (урикодепрессоры): аллопуринол 100–300 мг/сутки; при гиперпродукции мочевой кислоты, суточной экскреции более 600 мг; побочные эффекты: гепатопатия, агранулоцитоз; фебуксостат 40–80 мг/сутки; достижение целевого уровня МК у 95% пациентов (на фоне приема аллопуринола – у 38%); препараты применяются до уровня СКФ не ниже 30 мл/мин.

б) урикозуретики: пробенецид, бензбромарон; эффективны при суточной экскреции мочевой кислоты менее 450 мг; не показаны при мочекаменной болезни, олигурии, скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.; препарат из группы БРА – лозартан; обладает умеренным урикозурическим эффектом.

Неотложная помощь пациентам с острой мочекислотой (уратной) нефропатией выполняется в условиях ОРИТ, по стандартам оказания помощи при остром повреждении почек. В большинстве случаев показано проведение раннего неотложного диализа.

Артериальная гипертензия при уратной нефропатии относится к «очень высокому риску» сердечно-сосудистых осложнений. Антигипертензивная терапия включает применение комбинации двух и более препаратов уже в дебюте, средства первого ряда – ингибиторы АПФ, БРА (лозартан, ирбесартан); кроме того, пролонгированные блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы. Следует избегать назначения тиазидных диуретиков; наличие гипер- и дис-

липидемии корректируется препаратами из группы статинов под контролем уровня печеночных трансаминаз.

Прогноз

При бессимптомной гиперурикемии более 0,8 ммоль/л риск развития почечной недостаточности возрастает от 3 до 10 раз. У пациентов с установленной подагрой и уратной нефропатией терминальная ПН формируется в 25% случаев.

Развитие почечной дисфункции при уратной нефропатии происходит медленно, за исключением случаев острой мочекислотной нефропатии, когда прогрессирующая почечная недостаточность может стать необратимой. У большинства пациентов прогноз в первую очередь определяется развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Нефропатия, ассоциированная с ожирением

Определение

Вторичная нефропатия при ожирении: вариант поражения почек под воздействием комплекса дисметаболических, гемодинамических и гормональных факторов, характерных для ожирения.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, в мире свыше 1 млрд человек от 18 лет имеют избыточную массу тела (ИМТ более 25 кг/кв. м) и более 250 млн страдают ожирением, что в настоящее время расценивают как пандемию. В РФ до 25% лиц трудоспособного возраста имеют избыточную массу тела, а 30% страдают ожирением различной степени выраженности. Известно, что 2/3 летальных исходов возникают от заболеваний, взаимосвязанных с избыточной массой тела и дислипидемией.

Ожирение как независимый фактор риска способствует снижению почечной функции и увеличивает частоту поражения почек в 1,5 раза; при этом рост индекса массы тела на 10% увеличивает вероятность стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации в 1,27 раза. С ожирением коррелирует и частота возникновения нефроангиосклероза. У лиц с метаболическим синдромом вероятность развития хронической болезни почек возрастает в 2,5 раза.

Патогенез

К механизмам развития вторичной нефропатии при ожирении относится несколько групп факторов:

а) метаболические (инсулинорезистентность, гиперинсулинизм, дислиппротеидемия);

б) гемодинамические (нарушения системной и внутривисочной гемодинамики);

в) воздействие гормонов и адипокинов жировой ткани.

Нарушения углеводного обмена: инсулинорезистентность, гиперинсулинизм (в частности, в рамках метаболического синдрома) – могут приводить к активации почечной РААС, задержке натрия и воды с нарушением внутривисочной гемодинамики. Гиперлипидемия вызывает в почках повреждение мезангиоцитов с последующей клеточной инфильтрацией, ростом проницаемости гломерулярной базальной мембраны. Рост синтеза клетками-мигрантами провоспалительных и ростовых цитокинов завершает этот процесс формированием фиброза почечных структур.

Нарушения системной гемодинамики с развитием прогрессирующей артериальной гипертензии при ожирении возникают за счет задержки натрия и воды с нарастанием гиперволемии, стимулирующей РААС, внутривисочковой гипертензией.

При наличии трех и более признаков метаболического синдрома, в частности, ожирения, уже в молодом возрасте (в среднем 18 лет) риск внутривисочной гиперфилтрации возрастает в 7 раз. Сосуды почек повреждаются на фоне системного атеросклероза, а также за счет воздействия цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6) с последующей ишемизацией почек и нефросклерозом.

Особое внимание привлекают эффекты адипокинов – гормонов, секретлируемых жировой тканью; среди них – лептин и адипонектин. При формировании вторичной нефропатии рост лептина вызывает тканевую деструкцию, синтез ростовых факторов, дисфункцию эндотелия; протеинурию и фиброз. Адипонектин является антагонистом лептина и тканевым протектором; на этом этапе его уровень значительно снижается.

В адипоцитах также образуется фактор некроза опухоли – альфа: провоспалительный цитокин, приводящий к дисфункции эндотелия, нарушению микроциркуляции, тромбозам и эмболиям.

Кроме того, жировая ткань секретлирует ангиотензиноген, из которого далее образуется ангиотензин-II. Известны его негативные эффекты: вазоконстрикция, спазм выносящей артериолы клубочков

с нарушением внутривисцеральной гемодинамики; пролиферация мезангия, воспаление тубулоинтерстиция, нефросклероз.

Ожирение (прежде всего, абдоминальное) – независимый фактор застойной сердечной недостаточности, коронарной смерти. Оно приводит к гипертрофии левого желудочка с высоким риском ОИМ, развитию АГ, участвует в формировании кардиоренального синдрома – еще одного механизма повреждения почек и формирования терминальной ПН (возникает в 7 раз чаще, чем при нормальной массе тела). Наличие ожирения служит фактором высокого риска хронического отторжения почечного трансплантата.

Следует учитывать, в частности, что у 40% пациентов с ишемической болезнью сердца имеется абдоминальное (висцеральное) ожирение при нормальной массе тела.

Клиника

На ранней стадии появляется относительная олигонефрония (несоответствие числа нефронов возросшей массе тела). Для этого этапа характерны альбуминурия, снижение почечного функционального резерва.

На стадии развернутой клинической картины возникает ряд клинико-лабораторных синдромов: отечный, мочевого с появлением протеинурии, микрогематурии; гипертензивный; у половины пациентов – признаки снижения концентрации (гипо-изостенурия, никтурия, полиурия). Отмечается рост уровня МК в крови с частым образованием мочекаменной болезни. Конечная стадия морфологически характеризуется интерстициальным фиброзом и формированием гломерулосклероза; клинически – нарастанием почечной недостаточности, анемическим синдромом, электролитными нарушениями; сердечно-сосудистыми осложнениями.

В отдельных случаях наблюдается формирование клинико-морфологической картины вторичного ФСГС. Для него характерен так называемый перихилярный вариант, при котором зоны склероза и гиалиноза располагаются в области ворот клубочков, отмечается также гломеруломегалия. Клиника представлена нефротическим синдромом, который наблюдается более чем у половины пациентов, артериальной гипертензией (до 80% случаев). Течение весьма тяжелое, частота полных ремиссий не выше 10%. Однако 5-летняя

почечная выживаемость относительно высокая – 72%, тогда как при идиопатическом первичном ФСГС – не выше 50%.

Диагностика

При сборе анамнеза отмечаются неблагоприятные факторы образа жизни и пищевого поведения; коморбидные заболевания.

При объективном обследовании устанавливается наличие абдоминального ожирения. Маркеры: размер окружности талии (для мужчин – не выше 94 см, для женщин – 80 см). Существенно растет риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета при окружности талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин.

В комплекс лабораторного и инструментального исследования включаются параметры функции почек, системной гемодинамики, дисметаболических состояний (сахарный диабет, дислипидемия, гиперурикемия и др.).

Лечение

Включает рациональное питание, достижение оптимальной массы тела, профилактику сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и пр.), адекватный контроль нарушений, ассоциированных с ожирением (отеки, гиперурикемия и др.).

Наиболее реально затормозить течение вторичной нефропатии можно лишь на ранней стадии развития с использованием нефропротективной терапии. Лечение артериальной гипертензии проводится с использованием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ-II, которые также уменьшают инсулинорезистентность тканей, тормозят развитие сахарного диабета 2 типа. Коррекция ДЛП, наряду с дополнительной нефропротекцией, выполняется статинами (аторвастатин, розувастатин), которые назначаются всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

В настоящее время для снижения массы тела применяются хирургические вмешательства, которые включают эндоскопическую установку внутрижелудочных баллонов, оперативное уменьшение объема желудка, шунтирующие операции на тонкой кишке.

Показаниями для них являются: ИМТ до 40 кг/кв. м и более или ИМТ 35 кг/кв. м и более при наличии тяжелых заболеваний с ожидаемым эффектом от снижения массы тела. Противопоказания: обо-

стрение язвенной болезни, беременность, онкологические заболевания, психические расстройства, ХСН III-IV ФК, печеночная, почечная недостаточность и др. Следует учитывать, что стойкое уменьшение массы тела после операций не сопровождается существенным понижением уровня смертности.

Прогноз

Считается, что достижение идеальной массы тела у пациентов с ожирением практически нереально. При этом показано, что уменьшение массы тела пациента с поражением почек при ожирении на 5% от исходной снижает риск осложнений; на 10% – значительно улучшает профиль факторов риска.

Амилоидоз почек

Определение

Хроническое заболевание почек, связанное с внеклеточным отложением в почечной ткани низкомолекулярных аномальных белков с характерным фибриллярным строением.

В 1842 году С. Rokitansky опубликовал первое описание болезни; термин «амилоид» ввел в практику Рудольф Вирхов (1853). Почти через 100 лет профессор Военно-медицинской академии М.Л. Щерба стал автором одного из первых руководств под названием «Общий амилоидоз» (1957).

Классификация

В зависимости от строения белка-предшественника выделяют следующие практически важные варианты.

1. AL-амилоидоз: первичный (идиопатический), развивающийся в рамках В-лимфоцитарной дискразии; при этом в костном мозге пролиферирует аномальный клон В-клеток с гиперпродукцией амилоидогенного моноклонального иммуноглобулина.

Белок-предшественник относится к легким цепям гамма- и kappa-типа.

2. AA-амилоидоз: вторичный (реактивный); амилоид образуется из сывороточного белка-предшественника SAA (белка острой фазы); в норме синтезируется гепатоцитами, фибробластами и нейтрофилами.

Продукция SAA резко возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (на фоне хронического воспаления, опухолевого роста). При этом происходит отложение амилоидогенного SAA1.

Эпидемиология

Заболеваемость AL-амилоидозом (США) составляет в среднем 8 случаев на 1 млн населения; средний возраст 62 года; 2/3 пациентов – мужчины. Для вторичного AA-амилоидоза типично более раннее начало – в 40 лет; соотношение мужчин и женщин = 1,8:1,0.

К причинам вторичного AA-амилоидоза относятся: ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева (до 40% всех случаев); хроническая обструктивная болезнь легких, остеомиелит; туберкулез, бронхоэктазы; тяжелая подагра, псориазический артрит; гипернефрома; периодическая болезнь.

Распространенность амилоидоза почек среди всего массива выполненных нефробиопсий – 2-3%. Частота поражения почек: при первичном AL-амилоидозе протеинурия определяется у 70–80% пациентов; из них у 1/3 – свыше 3,5 г/сутки; при вторичном AA-амилоидозе протеинурия фиксируется у 75–100% больных, при этом в 70% случаев – нефротического уровня, свыше 3,5 г/сутки. Доля AA-амилоидной нефропатии в Европе в структуре терминальной почечной недостаточности составляет 1%.

Патогенез

Первичный AL-амилоидоз

Единый этиологический фактор всех клинических форм первичного амилоидоза – В-лимфоцитарная дискразия, формирование аномального клона В-клеток или плазмочитов в костном мозге; продукция амилоидогенных иммуноглобулинов.

Вторичный AA-амилоидоз

Основа развития заключается в наличии амилоидогенных белков-предшественников. Воздействие генетических дефектов и комплекса других факторов, меняющих структуру белка, приводит к нестабильности белковых молекул и способствует их агрегации в амилоидные фибриллы. Далее в депозиты амилоида включаются тканевые и сывороточные белки.

AA-амилоид формируется из острофазового белка SAA, продуцируемого в ответ на воспаление; при этом глюкокортикостероиды способны усиливать синтез SAA в печени. Компоненты амилоида через гломерулярную базальную мембрану проникают в мезангий клубочков, с лизисом клеток и их замещением амилоидными фиб-

риллами. Отложение их происходит также в базальной мембране, стенках артериол и интерстиции.

Факторы риска АА-амилоидоза у пациентов с хроническим воспалением: персистирующий рост СРБ, анемия с ростом уровня ферритина, наличие суставного синдрома.

Особенностью патогенеза можно считать возникновение многих типов амилоидоза в пожилом и старческом возрасте, что позволяет рассматривать данную патологию в качестве одной из моделей старения организма.

Морфология

Отложения амилоида в виде гиалиновоподобных внеклеточных структур выявляются в мезангии клубочков, вдоль базальных мембран канальцев, а также в стенках сосудов с их неравномерным утолщением. В ходе прогрессирования амилоидоза сужается просвет капилляров с массивным отложением гиалиновых масс в сосудистой зоне клубочков, а также в канальцах, интерстиции.

В последующем отмечается разрежение ГБМ вплоть до ее исчезновения в области крупных амилоидных депозитов. Электронная микроскопия обнаруживает распластывание малых ножек подоцитов с отслойкой, обнажением мембраны. В финале возможно полное замещение клубочков амилоидными депозитами.

Клиника

Ведущий клинический признак – картина амилоидной нефропатии с мочевым синдромом, гипо-изостенурией, частым развитием нефротического синдрома, неуклонным прогрессированием почечной дисфункции. Характерны рост азотемии, падение скорости клубочковой фильтрации, снижение общего белка, диспротеинемия с ростом гамма-глобулинов, гиперлипидемия.

Размеры почек увеличены даже при поздних стадиях ХБП (С4 – С5). По течению характерна стадийность со сменой протеинурической, нефротической стадий и формированием терминальной почечной недостаточности.

Темпы прогрессирования почечной дисфункции соответствуют тяжести тубулоинтерстициальных поражений, прежде всего, с образованием фиброза интерстиция. Скорость прироста протеинурии, в свою очередь, зависит от степени повреждения подоцитов и дефектности гломерулярной базальной мембраны.

Особенности клиники при AL- и AA-амилоидозе

Первичный AL-амилоидоз

Средний возраст пациентов – около 65 лет. Протеинурия определяется в 50–70%, у 1/3 пациентов отмечается клиника НС; появление артериальной гипертензии не характерно; развитие ПН на разных этапах развития наблюдается у 60% больных.

Из экстраренальных проявлений AL-амилоидоза у большинства пациентов встречается поражение сердца с кардиомегалией, аритмиями; ранним появлением хронической сердечной недостаточности, служащей причиной летальных исходов в половине случаев. Отложение белковых масс в коронарных сосудах приводит к острым инфарктам миокарда (до 6% пациентов).

У половины больных течение осложняется поражением дыхательной системы. При этом амилоид откладывается в альвеолярных перегородках с быстрым развитием дыхательной недостаточности. Заметна выраженная потеря массы тела (до 10 кг и более) за счет нарушения трофики мышц и тяжелой диареи.

Вторичный AA-амилоидоз

Средний возраст пациентов – около 40 лет. Всегда определяется мочевого синдром с преобладанием протеинурии. Развернутая клиника нефротического синдрома наблюдается у 70% больных; поражение печени – у 100% пациентов, артериальная гипертензия не выражена и диагностируется лишь у 20% больных. Стадийность течения свойственна AA-амилоидозу в большинстве случаев. В лабораторных данных следует отметить значительное повышение СОЭ, даже вне обострения основного заболевания.

Диагностика

Для выявления амилоидоза выполняются биопсии слизистой прямой кишки, подкожной жировой клетчатки, печени, почек, трепанобиопсия. В основе гистологической диагностики – иммуногистохимические исследования с антисыворотками к амилоидным белкам, а также реакция с конго-красным и последующая микроскопия в поляризованном свете.

Диагностически значимы раннее повышение СОЭ, структура мочевого синдрома, частота и тяжесть нефротического синдрома.

Для первичного амилоидоза: выявление М-градиента (моноклональный иммуноглобулин) при иммуноэлектрофорезе белков; определение белка Бенса Джонса в моче; плазмоцитоз (до 10–15% и более) в миелограмме. В биоптатах тканей (пункция или трепано-биопсия костного мозга) окраска с конго-рот дает положительный результат в 60% случаев.

Лечение

Первичный AL-амилоидоз

Основная цель – эрадикация клона плазматических клеток со снижением синтеза легких цепей иммуноглобулинов.

Факторы прогноза эффективности полихимиотерапии:

- возраст пациентов;
- количество пораженных органов;
- уровень систолического АД;
- тропонин сыворотки, креатинин сыворотки;
- диффузионная способность легких.

Схемы иммуносупрессивной терапии:

MP (мелфалан + преднизолон);

VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон);

HDD (высокие дозы дексаметазона);

IDM (средние дозы мелфалана; вместо VAD);

PBSCТ (высокодозная полихимиотерапия мелфаланом с последующим введением аутологичных стволовых клеток).

Все перечисленные схемы сопровождаются значимыми побочными эффектами, требуют постоянного использования нефро-кардиопротекторов, гастропротекторов, коррекции АГ. В последние годы используется бортезомиб (Велкейд), позволяющий достигать быструю гематологическую ремиссию.

Заместительная почечная терапия в варианте хронического гемодиализа или программного амбулаторного перитонеального диализа улучшает прогноз пациентов при системном амилоидозе.

Критерии эффективности лечения (через 12 месяцев):

- снижение протеинурии более чем на 50%;
- улучшение или стабильность функции почек;
- уменьшение размеров печени на 2 см и более, снижение активности щелочной фосфатазы более чем на 50%;

– уменьшение толщины межжелудочковой перегородки более чем на 2 мм или рост фракции выброса при эхокардиографии более чем на 20%.

Вторичный АА-амилоидоз

Цель лечения – подавление продукции белка-предшественника SAA.

Основу терапии составляют методы и средства эффективной борьбы с причинами воспалительного процесса. Показано, в частности, что адекватная базисная терапия ревматоидного артрита с поражением почек приводит к замедлению развития амилоидоза, купированию нефротического синдрома, снижению уровня протеинурии, стабилизации или улучшению почечной функции.

Колхицин, в основном, показан при лечении периодической болезни.

Особенности заместительной почечной терапии при вторичном амилоидозе: меньшая эффективность по сравнению с другими вариантами патологии почек (выживаемость от 50 до 80%), а также более высокая частота рецидива в трансплантате почки (20-30%).

Прогноз

AL-амилоидоз:

– продолжительность жизни в среднем – 13 месяцев; пятилетняя выживаемость – 7%, десятилетняя – 1%.

Средняя длительность жизни больных после установки диагноза: при кардиопатической форме (с застойной сердечной недостаточностью, ортостатической артериальной гипотензией) – 6–8 месяцев; при наличии нефропатии – 21 месяц; на фоне нефротического синдрома – 16 месяцев. Основные причины летальных исходов: сердечная недостаточность и аритмии (до 50%), уремия (15–20%), сепсис и инфекции (до 10%).

Предикторы плохого прогноза: ХСН, обморочные состояния при физической нагрузке.

AA-амилоидоз:

– средняя продолжительность жизни от момента верификации диагноза определяется в 30–60 месяцев;

– повышенный риск осложнений у пациентов с высоким уровнем СРБ и циркулирующего SAA.

При ревматоидном артрите 4-летняя выживаемость больных с АА-амилоидозом составляет 60%; почти в половине случаев причиной летальных исходов становятся уремические осложнения терминальной почечной недостаточности.

Длительность основных стадий течения АА-амилоидоза:

- протеинурическая – 3–4 года;
- стадия нефротического синдрома – 2–2,5 года;
- стадия почечной недостаточности – 1–2 года.

Для сравнения: более неблагоприятным можно считать только прогноз при развитии быстро прогрессирующего гломерулонефрита.





Ишемическая болезнь почек (ИБП)

Определение

ИБП: хроническое заболевание почек, обусловленное гемодинамически значимым стенозирующим сужением магистральных почечных артерий (или артерии единственной почки).

Проявляется признаками нарастающей почечной гипоперфузии, ишемии тканей почек, артериальной гипертензией и нефросклерозом с неуклонным снижением СКФ менее 60 мл/мин.

Сочетание артериальной гипертензии, раннего снижения скорости клубочковой фильтрации и минимальной протеинурии трактуется как «синдром ишемической нефропатии».

Эпидемиология

Атеросклероз почечных артерий (ПА) по частоте занимает 2-е место после склероза коронарных сосудов; составляет до 5% всех пациентов с артериальной гипертензией.

У больных с ИБС признаки ИБП выявляются в 55% случаев; при этом стеноз почечных артерий служит независимым фактором риска смерти, даже после выполнения коронарной реваскуляризации. Доля ишемической болезни почек в структуре терминальной почечной недостаточности достигает 15%.

Этиология

1. Приобретенные заболевания:

- атеросклероз (до 90% всех причин ИБП);
- гипертоническая нефропатия (гипертензивный ангиосклероз);

- системные васкулиты (узелковый полиартериит, аортоартериит Такаюсу);
- тромбоэмболия;
- сдавление почечных артерий (гематома, опухоль, фиброз).

2. Врожденные заболевания:

- фибромускулярная дисплазия почечных артерий (до 10% случаев);
- врожденные аномалии почечных артерий (гипоплазия, множественные ПА);
- дистопия почек (нефроптоз) со стенозом ПА.

Факторы риска:

- возраст старше 50 лет;
- длительное курение;
- сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, резистентная АГ;
- васкулиты; системный атеросклероз;
- метаболический синдром, ДЛП;
- прием нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков в больших дозах, ингибиторов АПФ, БРА.

Патогенез

Основные механизмы

а) Облитерация ПА: умеренная – свыше 50% просвета, за счет кальциноза, тромбоза, фиброплазии или деструкции интимы; в итоге – гипоперфузия почек.

б) Ишемизация канальцев, интерстиция с развитием тубулярных дисфункций на фоне снижения ОЦК, дилатация артериол с падением давления в клубочках; риск гиперкалиемии.

в) Включение компенсаторных механизмов: активация РААС, рост АТ-II, вазоконстрикция, задержка натрия; гиперфльтрация и гипертензия в клубочках; рост синтеза ренина; гиалиноз капилляров.

г) Системная артериальная гипертензия, нефросклероз, почечная недостаточность.

Морфология

В клубочках: минимальная реактивная пролиферация мезангия, сегментарный или глобальный склероз. При электронной микроскопии прослеживается очаговая деструкция ножек подоцитов.

В канальцах: дистрофия и атрофия эпителия, диффузный склероз интерстиция с утратой депрессорной функции. Выявляется гиалиноз и артериосклероз мелких сосудов.

Клиника

Основные клинко-лабораторные синдромы:

а) Синдром вторичной артериальной гипертензии: развивается в 100% случаев, в пожилом возрасте, характеризуется высоким систолическим АД, ночной АГ, высокой рефрактерностью к комбинированной терапии; частыми осложнениями (инсульты, ХСН).

б) Синдром ишемической нефропатии (до 70%): рост креатинина (до уровня 160–180 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (до 60–15 мл/мин.), минимальная протеинурия, микрогематурия, ранняя гипо-изостенурия.

в) Кардиоваскулярный синдром: развитие застойной сердечной недостаточности; поражение сонных артерий; у 10% пациентов – эпизоды отека легких (при этом артериальное давление в норме или имеет тенденцию к гипотонии).

г) Инфаркт почки (на стороне стенозированной ПА): боли в проекции почки, макрогематурия; чаще при наличии почечной недостаточности и артериальной гипертензии свыше 180/110 мм рт. ст.; отсутствуют признаки обструкции.

д) Синдром острого повреждения почек – развивается у 20–30% больных; до половины случаев связан с приемом ингибиторов АПФ или БРА в группах пациентов повышенного риска, чаще – транзиторная почечная дисфункция.

У 1/3 пациентов острое повреждение почек возникает на фоне тромбозов внутрпочечных сосудов малого калибра.

Реже (в 5-7% случаев) повреждение почек вызвано реакцией на рентгеноконтрасты; развитием холестериновых эмболий, аллергического тубулоинтерстициального нефрита; при этих вариантах прогноз менее благоприятный.

Диагностика

Диагностические критерии высокого риска ишемической болезни почек:

– впервые возникшая АГ (или резкая ее акселерация) у пациента до 30 лет и старше 55 лет;

- длительное течение сахарного диабета 2 типа, злостное курение, дислипидемия;
- злокачественная АГ в любом возрасте;
- систолическая артериальная гипертензия и признаки осложненного атеросклероза (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе, склероз коронарных, сонных артерий, сосудов нижних конечностей и др.);
- сочетание АГ и азотемии неясного генеза;
- сочетание тяжелой резистентной артериальной гипертензии и рецидивов отека легких;
- реакция на прием ингибиторов АПФ: снижение СКФ, азотемия, гиперкалиемия, преренальное ОПП;
- уменьшение размеров почек (одной или обеих).

Диагностическими признаками ИБП могут быть также транзиторная альбуминурия, минимальная протеинурия, дислипидемия, рост ренина плазмы.

Показаны: динамическая скintiграфия почек (информативность 60%), УЗ доплерография сосудов почек (информативность до 80%), спиральная компьютерная томография, МРТ-ангиография (информативность 96%). Стандартные контрастные методы, как правило, не используются в связи с высоким риском осложнений (особенно при уровне креатинина выше 176 мкмоль/л).

Лечение

Основные цели терапии: нефропротекция, предупреждение жизнеугрожающих осложнений.

Направления лечения:

- купирование почечной ишемии;
- нормализация АД;
- улучшение функции почек;
- замедление прогрессирования нефросклероза.

Немедикаментозная терапия: диета с ограничением соли менее 5 г/сутки, углеводов, белка менее 0,8 г/кг/сутки (при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.); отказ от курения; нормализация массы тела: лечебная физкультура.

Критерии рефрактерности АГ: отсутствие достижения целевого АД на фоне применения трех и более препаратов в субмаксимальных дозах; при этом один из них – диуретик.

Нефропротекция, антигипертензивная терапия

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТ-II: применение возможно только при одностороннем стенозе почечной артерии, по индивидуальным показаниям.

Показаны: блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, центральные препараты, блокаторы эндотелиновых рецепторов (тезо-зентан), петлевые диуретики; статины.

Целевые параметры АД у пациентов с ХБП и ишемической болезнью почек:

– при уровне альбуминурии А1 – САД не выше 140 и ДАД не более 90 мм рт. ст.;

– при уровне альбуминурии/протеинурии более А1 – САД не выше 130 и ДАД не более 80 мм рт. ст.

Решение вопроса о целесообразности хирургических методов коррекции (при следующих условиях):

– исходный стеноз ПА более 50% просвета;

– неэффективный контроль АД;

– ХБП С4-С5;

– эпизоды падения функции почек на фоне приема иАПФ, БРА;

– билатеральное поражение почек (у 45% пациентов);

– рецидивы отека легких.

К хирургическим методам относятся:

а) эндоваскулярная ангиопластика со стентированием;

б) открытые реконструкции почечных артерий; шунтирование или протезирование аутооттрансплантатом.

Точка зрения ведущих нефрологов РФ на сравнительную эффективность консервативного и хирургического лечения ИБП:

«Нефрология. Клинические рекомендации». Российская Федерация (2019 г.). «В контролируемых клинических исследованиях влияние оперативного лечения пациентов с ишемической болезнью почек на долгосрочный прогноз пока продемонстрировать не удалось».

«Нефрология. Национальное руководство РФ» (2020 г.): «Адекватный медикаментозный контроль не уступает по эффективности (снижение смертности, прогноз) хирургическим методам и даже является более предпочтительным».

Гипертоническая нефропатия (ГНП)

Определение

ГНП: вторичное поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии с прогрессирующими нарушениями внутривисочечной гемодинамики, глобальным фиброзом клубочковых артериол и последующим нефроангиосклерозом.

Клинически характеризуется повышением уровня систолического АД до 140 мм рт.ст. и более и/или диастолического АД до 90 мм рт.ст. и более; постепенным ростом альбуминурии, креатинина крови и стойким снижением скорости клубочковой фильтрации.

Эпидемиология

Снижение СКФ менее 60 мл/мин. регистрируется у 15% пациентов с первичной артериальной гипертензией. По мнению Н.А.Мушина (2006), «поражение почек при эссенциальной АГ можно рассматривать как самую распространенную в популяции хроническую нефропатию»; при этом частота первичной артериальной гипертензии в общей популяции по РФ составляет до 40-45%.

Гипертоническое поражение почек включает не менее 25% общего числа случаев терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии, а по данным некоторых национальных регистров (Европа, Азия) – достигает 45% (второе место после сахарного диабета).

Показано, что скорость формирования терминальной почечной недостаточности при неэффективном контроле артериальной гипертензии возрастает в 3–4 раза.

ГНП значительно чаще диагностируют при сочетании эссенциальной АГ с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией. В ряде исследований у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (возраст 30–60 лет), независимо от сопутствующей патологии, выявлены:

- снижение СКФ и гипостенурия (до 40%);
- альбуминурия (у 10–15%);
- диагноз «нефропатия» установлен у 10% больных.

Патогенез

Негативные эффекты артериальной гипертензии (прежде всего, систолической):

- повышение уровня протеинурии при стабильной артериальной гипертензии;
- рост риска и темпов развития терминальной почечной недостаточности;
- развитие кардиоренального синдрома;
- рост риска кардиоваскулярных осложнений;
- высокий риск злокачественной АГ при быстро прогрессирующих нефропатиях.

Факторы риска ГНП:

- семейный анамнез, пожилой возраст;
- абсолютная олиgoneфрония (низкая масса тела при рождении; афроамериканцы);
- курение, ожирение с нарушением внутрпочечной гемодинамики (относительная олиgoneфрония);
- избыток соли в рационе (натрий выше 2 г/сутки);
- злоупотребление алкоголем, гиперурикемия с повреждением почек.

Врожденная абсолютная олиgoneфрония рассматривается в качестве важнейшего фактора риска артериальной гипертензии в общей популяции. При этом исходно уменьшена масса почек; снижено число функционирующих нефронов по отношению к площади тела; недостаточен почечный функциональный резерв.

Ключевой фактор развития ГНП – исходные нарушения двух основных механизмов защиты почек от повреждающего действия АГ: ауторегуляции почечного кровотока, функции подоцитов.

Этапы формирования ГНП: передача повышенного системного АД на капилляры клубочков с ростом гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты. Следствием становятся повреждение и дисфункция эндотелия, рост АТ-II, эндотелина-1 со стойким спазмом артериол, гипоперфузией тубулоинтерстиция; развитием глобального нефроангиосклероза.

Неблагоприятное воздействие на функцию эндотелиоцитов оказывают также избыток глюкозы и ее метаболитов, лептин (синтез в адипоцитах), цитокины (ИЛ-6, ФНО-альфа); снижение синтеза вазодилатора – оксида азота; агрессивные свободные радикалы и перекиси (у курильщиков).

В результате возникает ишемическое повреждение клубочков, потеря части действующих нефронов. Параллельно возникают ком-

пенсаторная внутриклубочковая гиперфльтрация и гипертензия, активация почечной РААС, ростовых факторов. Следствием становятся гипертрофия клубочков, гломерулосклероз, фиброз интерстиция; прогрессирование почечной дисфункции.

Морфология от классиков

Крупнейший отечественный терапевт Г.Ф. Ланг отмечал (1950 г.), что «при гипертонической болезни изменение гломерул заключается в гиалинозе капилляров клубочков». Известный нефролог, патолог (и учитель Автора) Б.И. Шулушко (2002 г.) в подобных ситуациях использовал термин «гипертензивная артериоло-артериопатия» с гиалинозом артериол и эластофиброзом артерий.

Морфология

На ранних стадиях первичной АГ наблюдается сосудистое ремоделирование с утолщением базальных мембран клубочков; пролиферация мезангия, дистрофия подоцитов.

При длительном течении на первый план выходит гломерулосклероз, гиалиноз артериол; поражение тубулоинтерстиция с очаговым фиброзом.

Показано, что морфологические изменения гломерулярной базальной мембраны растут параллельно расстройству гемодинамики с ростом артериального давления и их длительности.

При злокачественном течении артериальной гипертензии развивается фибриноидный некроз стенок капилляров клубочков, тромбозы, с быстрым исходом в гиалиноз и склероз клубочков.

Клиника

Включает исходное длительное течение эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с атеросклерозом, часто – с неадекватным лечением. Характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Вовлечение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, поражение сонных артерий) выражено уже на этапе альбуминурии.

Одним из ранних признаков ГНП является транзиторная альбуминурия (менее 300 мг/сутки), которая служит маркером высокого риска кардиоваскулярных осложнений. Возникновение мочевого синдрома (стойкой потери альбумина 300 мг/сутки и более, минимальной протеинурии до 1,0 г/сутки; без признаков первичной патологии почек) свидетельствует о дебютной манифестации ГНП.

При этом обычно наблюдается нарушение концентрации с гипостенурией; начальное медленное снижение скорости клубочковой фильтрации. Умеренное повышение уровня креатинина можно стабилизировать ранней терапией (ингибиторы АПФ, БРА). На фоне становления гипертонической нефропатии часто происходит смена профиля артериальной гипертензии в пользу неблагоприятных типов (night-peaker, non-dipper).

Снижение СКФ менее 60 мл/мин. или выявление стойкой альбуминурии позволяют отнести данного пациента к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (С-СО). В случае снижения скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. и/или протеинурии более 1,0 г/сутки пациент относится к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Осложнения ГНП

а) Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений:

- ишемические атаки;
- острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда;
- мозговые инсульты;
- хроническая сердечная недостаточность.

б) Сочетание с поражением других органов-мишеней:

- ретинопатия;
- гипертрофия левого желудочка;
- распространенный атеросклероз.

Особенности развития ГНП у афроамериканцев (2020 г.)

Формирование артериальной гипертензии и гипертонической нефропатии происходит на 10 лет быстрее, чем у представителей белой расы. Альбуминурия очень быстро сменяется протеинурией вплоть до нефротического уровня. Характерно стойкое снижение СКФ с развитием терминальной ПН еще до клинических симптомов поражения других органов-мишеней. Одна из ведущих причин – наличие врожденной олигонефронии.

Диагностика

При обследовании пациентов прослеживаются длительная АГ, семейный анамнез, сопутствующие кардиоваскулярные, дисметаболические заболевания.

Ранние маркеры ГНП: АУ менее 300 мг/сутки, снижение почечного функционального резерва, гиперфильтрация.

Поздние признаки ГНП: транзиторная, затем постоянная ПУ, рост креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, гипо-изостенурия, никтурия.

С целью поиска поражений органов-мишеней выполняются эхокардиография, УЗ доплерография сосудов почек и сонных артерий. Проводится установление дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома.

Контингент пациентов с высоким риском формирования ГНП:

- АГ 2-3 ст. в сочетании с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (ожирение, курение, ДЛП и др.);
- АГ в рамках метаболического синдрома;
- АГ с доказанным поражением органов-мишеней (ГЛЖ, склероз сонных артерий);
- АГ с осложнениями (ХСН, ИБС; ОНМК и ОИМ в анамнезе, поражение аорты, ретинопатия);
- АГ 2-3 ст. в сочетании с СД 2 типа и вторичной нефропатией.

Факторы формирования ХБП С1-С2 при ГНП:

- неэффективность антигипертензивной терапии;
- длительность гипертонической болезни;
- наличие протеинурии; гипер-дислипидемии;
- внутрипочечная гиперфильтрация;
- рост диастолического АД.

Факторы прогрессирования ГНП:

- курение, избыточное потребление соли;
- стойкое повышение АД;
- уратные поражения почек (уратный хронический ТИН, мочекаменная болезнь).

При этом факторы риска усугубляют нарушения внутрипочечной гемодинамики с развитием «относительной» олигонефронии.

Лечение

Основная цель: предупреждение терминальной ПН и сердечно-сосудистых осложнений.

К немедикаментозным средствам лечения относятся отказ от курения, резкое ограничение соли в рационе, снижение массы тела, ограничение использования нефротоксичных медикаментов, дозированные физические нагрузки.

Препаратами первого ряда служат иАПФ и БРА (при наличии протеинурии – с внепочечным путем элиминации: фозиноприл, телмисартан), в комбинации с петлевыми (тиазидными) диуретиками, блокаторами кальциевых каналов (при наличии протеинурии – недигидропиридиновые БКК).

Группы средств второго ряда: бета-блокаторы (третьего поколения – карведилол, небиволол), альфа-адреноблокаторы, прямые ингибиторы ренина. При рефрактерных формах показаны антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон, финеренон).

Целевое АД

Для пациентов с ХБП, артериальной гипертензией и уровнем альбуминурии А1-А2 (до 300 мг/сутки) целевым систолическим АД является 130–139 мм рт.ст.

При наличии ХБП стадий С1-С5, артериальной гипертензии и альбуминурии А3 и более (300 мг/сутки и более) или стойкой протеинурии (500 мг/сутки и более) показано снижение систолического АД до 120-130 мм рт.ст. и диастолического АД до 80 ммрт.ст. и ниже (при отсутствии противопоказаний).

Использование статинов (на фоне контроля показателей печеночных трансаминаз) позволяет не только корректировать гипер- и дислипидемию, но и снижать потерю альбумина/белка.

Наличие гиперурикемии купируется рациональным питанием, приемом аллопуринола, фебуксостата.

Прогноз

Характерно медленное прогрессирование гипертонической нефропатии.

Факторы прогрессирования ГНП: стойкое повышение АД, курение, ожирение, избыток натрия в рационе, уратные поражения почек (ХТИН, МКБ).

Сохранение нескольких факторов риска в ходе течения ГНП способствуют формированию относительной олигонефронии и ухудшают прогноз почечной выживаемости.

Основные причины смерти: поражение органов-мишеней, сердечно-сосудистые осложнения.





Вторичная нефропатия при инфекционном эндокардите (ИЭ) **Определение**

Инфекционный эндокардит – воспалительное заболевание с вовлечением клапанов сердца и эндокарда. Отличается острым или подострым течением с клиникой сепсиса, полиорганными и тромбгеморрагическими осложнениями, в частности, с поражением почек. Частота случаев инфекционного эндокардита растет среди лиц старшего возраста по мере увеличения диагностических и лечебных кардиоvascularных вмешательств.

«Немного болезней представляют больше трудностей на пути диагноза, чем злокачественный эндокардит. Эти трудности часто являются непреодолимыми, и в половине случаев диагноз был выставлен посмертно».

Баронет Уильям Ослер (1885 г.)

Классификация инфекционного эндокардита

По длительности течения выделяют

- острый ИЭ (до двух месяцев);
- подострый ИЭ (более двух месяцев);
- в исключительных случаях – хронический рецидивирующий ИЭ.

Выделяют также:

- первичный ИЭ – на неизменном клапане;
- вторичный ИЭ – на пораженном клапане при пороках сердца.

Этиология ИЭ

Наиболее частыми возбудителями служат стрептококки (в 50%) и стафилококки (в 35%); а также пневмококки, энтерококки, синегнойная палочка, грибы.

Зеленящий стрептококк вызывает подострый ИЭ поврежденных клапанов. Золотистый стафилококк – причина острого эндокардита неповрежденных клапанов, в частности, у наркоманов, с быстрой деструкцией клапанов, метастазами в других органах. Грибы приводят к инфекционному эндокардиту у ослабленных пациентов, на фоне длительной антибактериальной, цитостатической терапии.

Эпидемиология ИЭ

Распространенность 3–10 случаев на 100 тысяч населения. Мужчины болеют в 3 раза чаще; в РФ 20% всех случаев ИЭ возникают в пожилом возрасте. Рост заболеваемости ассоциирован с развитием кардиохирургии, инвазивной инструментальной техники (катетеры, фистулы, шунты), а также с наркоманией (за счет нестерильных в/в инъекций). Частота ИЭ у наркоманов 1,5–2 случая на 1000 в год.

Патогенез ИЭ

Факторы риска инфекционного эндокардита: сахарный диабет, в/в введение лекарств, эндоваскулярные вмешательства, хронический гемодиализ.

Повреждение эндокарда происходит под действием гемодинамических механизмов (высокое давление и скорость потока крови с повреждением эндотелия), после чего в этой зоне возникают тромбы и асептический эндокардит. На фоне очагов инфекции, клапанных пороков сердца, протезирования клапанов происходит образование тромбов, фиксация возбудителей и развитие вегетаций. Следствие – деструкция клапанов, запуск реакции «антиген-антитело» с формированием циркулирующих иммунных комплексов. С их эффектами связаны органные проявления ИЭ: миокардит, васкулит, гломерулонефрит.

Поражение почек при инфекционном эндокардите

Патогенез

Одно из первых сообщений о патологии почек при эндокардите принадлежит норвежскому ученому Ф. Харбицу (1899).

В основе ГН при инфекционном эндокардите (частота 20 – 25% случаев) лежит бактериемия с запуском реакции «антиген-антитело», формированием ЦИК (с бактериальными антигенами) и активацией системы комплемента. Для поражения почек характерно резкое повышение уровня IgG и IgM в крови, высокая концентрация

ЦИК в сочетании с гипокомплементемией. Фиксация комплексов в клубочках приводит к их повреждению и формированию ГН; клетки-мигранты активно синтезируют провоспалительные (ИЛ-1, ФНО-альфа) и профибротические (ТФР-бета) цитокины, участвующие в процессах воспаления и фиброза тканей почек.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит может иметь смешанный генез: прямое токсическое и опосредованное иммуновоспалительное действие нефротропных медикаментов – НПВС, антибиотиков, ингибиторов протонной помпы и др. Острый кортикальный некроз возникает при деструкции клапана с развитием острой сердечной недостаточности и ТЭЛА.

Сходный механизм наблюдается и при инфаркте почки, когда развивается тромбоэмболия ветвей почечной артерии частицами вегетаций. Поражение почек за счет иммунологических реакций часто осложняется васкулитом почечных сосудов. В процессе хронизации инфекционного эндокардита может начаться формирование вторичного амилоидоза почек.

Морфология

В большинстве случаев морфологическая картина представлена диффузным пролиферативным МБПГН (иммунокомплексный вторичный ГН). Наблюдается пролиферация мезангия, расширение матрикса и утолщение (удвоение) ГБМ за счет внедрения в нее мезангиальных клеток; клеточная инфильтрация клубочков нейтрофилами и макрофагами. При иммунофлюоресцентном анализе обнаруживаются депозиты IgM, IgG и C3-фракции комплемента в мезангии, под эндотелием ГБМ и субэпителиально. В канальцах отмечается атрофия эпителия, клеточная инфильтрация.

Реже фиксируется МезПГН в варианте IgA-нефропатии, с выраженной пролиферацией мезангия; клеточной инфильтрацией; отложением депозитов IgA, реже – IgG, а также C3-фракции комплемента в мезангии.

В отдельных случаях, при остром течении эндокардита, определяется картина олигоиммунного БПГН с мезангиальной пролиферацией, массивной клеточной инфильтрацией моноцитами, макрофагами, нейтрофилами; очаговыми некрозами капилляров, разрывами ГБМ и образованием полулуний более чем в 60% клубочков. В канальцах – некроз тубулярного эпителия, клеточная инфильт-

рация (преимущественно, Т-лимфоцитами), очаговый фиброз интерстиция.

Кроме того, встречаются морфологические проявления васкулита внеклубочковых сосудов с лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Клиника

Поражение почек при ИЭ (у 50–80% пациентов) включает различные клинические варианты:

– вторичный иммунокомплексный гломерулонефрит (в 20–25% случаев);

– острый тубулоинтерстициальный нефрит;

– инфаркт почки;

– метастатические абсцессы почки;

– вторичный амилоидоз.

В дебюте клинической картины вторичного МБПГН характерен острый нефритический синдром, наблюдаемый у 30% пациентов, далее возникает массивная протеинурия с формированием нефротического синдрома (в 10-30% случаев). У большинства больных присутствуют гематурия или макрогематурия, протеинурия. Мочевой синдром появляется до начала массивной антибактериальной терапии. Как правило, АГ развивается у 30-40% больных.

Эпизоды IgA – нефропатии характеризуются доброкачественным течением и длительной сохранностью суммарной функции почек.

В ряде случаев возникает БПГН, обычно подострый, с постепенным ростом креатинина крови до 350-400 мкмоль/л в течение 2-3 месяцев; с типичной полисиндромной клиникой и развитием умеренно прогрессирующей почечной недостаточности.

Изредка почечные симптомы возникают до развертывания клинической картины инфекционного эндокардита (так называемая «нефритическая маска» ИЭ).

Острые тубулопатии при ИЭ чаще связаны с приемом АБ (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны), НПВС, в сочетании с диуретиками и проявляются картиной острого повреждения почек. Реже формируется канальцевый некроз с олигоанурией и неблагоприятным прогнозом.

Инфаркт почки возможен у 30-50% больных инфекционным эндокардитом, клинически характерны болевой синдром, АГ, макрогематурия. Вторичный амилоидоз почек выявляется у 3-5% паци-

ентов при длительном течении ИЭ; типично постепенное формирование НС с исходом в терминальную ПН.

Диагностика

Кроме общепринятых лабораторных и инструментальных исследований, необходимо выполнение компьютерной томографии для исключения других вариантов поражения почек – абсцессов, инфаркта.

При получении убедительных клинико-лабораторных и инструментальных признаков вторичного гломерулонефрита выполнение пункционной биопсии, как правило, не проводится в связи с высоким риском осложнений на фоне основного заболевания.

Лечение

Гломерулонефрит при инфекционном эндокардите не требует специальной терапии. Основное заболевание в настоящее время успешно купируется адекватным курсом антибиотиков; выздоровление наступает более чем в 70% случаев.

Исключения составляют редкие случаи формирования экстракапиллярного ГН с полулуниями, клиника и течение которого развиваются по критериям быстропрогрессирующего ГН. При этом в комплекс лечения включаются иммуносупрессоры: циклофосфан, азатиоприн; а также курс плазмафереза.

При сохранении почечной недостаточности, несмотря на антибактериальную терапию, решается вопрос о назначении ГКС – преднизолон в дозе 30 – 40 мг/сутки длительностью до 4-6 недель. При достижении ремиссии ГН или клинического улучшения начинается снижение дозы гормонов вплоть до отмены.

Симптоматическая терапия включает блокаторы кальциевых каналов при АГ; петлевые диуретики при отеках. Применение ингибиторов АПФ или БРА не показано (или проводится с осторожностью) при снижении СКФ и тенденции к росту калия крови.

Прогноз

К факторам неблагоприятного прогноза ИЭ относятся: протезированные клапаны; выявление Грам (-) флоры, грибов; острое течение; формирование сердечной недостаточности.

Эффективная терапия инфекционного эндокардита приводит к развитию стойкой ремиссии ГН; наличие инфаркта почки, как правило, не ухудшает прогноз.

Факторы риска прогрессирования почечной недостаточности после излечения эндокардита:

- креатинин крови более 240 мкмоль/л;
- нефротический синдром в дебюте эндокардита;
- наличие полулуний и интерстициальный фиброз в нефробиоптате (если выполнялась нефробиопсия).

В этой группе возможны рецидивы мочевого синдрома, формирование ХБП (в 10% случаев инфекционного эндокардита с поражением почек).

Рефлюкс-нефропатия (Р-НП)

Определение

Р-НП: деструктивный воспалительный процесс в почечной ткани с развитием фокального сегментарного нефросклероза, вызванный персистирующим пиелоренальным рефлюксом мочи. Заболевание дебютирует у детей первых лет жизни.

Эпидемиология

Частота пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) в детской популяции – 1%; среди пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевых путей – до 50%. Рефлюкс-нефропатия при наличии ПМР возникает у детей европейской популяции в 48% случаев; женщины страдают в пять раз чаще мужчин.

Рефлюкс-нефропатия в Европе является причиной терминальной почечной недостаточности у 10% взрослых больных (средний возраст – 30 лет, самый молодой контингент пациентов на заместительной почечной терапии).

Патогенез

Условия развития Р-НП: наличие рефлюкса мочи из мочевого пузыря в мочеточник, пиелоренальный рефлюкс; рецидивирующая инфекция мочевых путей (ИМП). Причины ПМР: аномалия развития и нарушение нервной регуляции тонуса мышц нижних отделов мочевых путей с ретроградным током мочи. ПМР наследуется; частота у родных братьев и сестер – 45% случаев. Кроме того, функционируют пиелоренальный и внутривнепочечный рефлюксы.

Факторы риска развития Р-НП:

- двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс тяжелой степени;

- пороки развития и дисплазия почек;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря («гиперрефлекторный мочевой пузырь» за счет врожденных пороков развития, травм и заболеваний ЦНС, внеспинальных проводящих путей и нервных сплетений);
- поздняя диагностика рефлюксов.

Постоянный ретроградный ток мочи в мочевых путях с интраренальным рефлюксом приводит к внедрению бактерий во все отделы почек (чаще в области полюсов). При этом формируются локальные очаги бактериальной инфекции (рецидивирующего острого пиелонефрита) с их последующим рубцеванием, сморщиванием паренхимы, сегментарным нефросклерозом.

В развитии артериальной гипертензии при рефлюкс-нефропатии ключевую роль играют активация почечной РААС, вазоконстрикция, внутрипочечная гиперфльтрация и гипертензия, задержка натрия и воды.

Морфология

Атрофия эпителия и дилатация почечных канальцев, выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, очаговый фиброз интерстиция, разрывы базальной мембраны канальцев. Сосуды – с утолщением стенок и сужением просвета, тромбозами, облитерацией, пристеночными отложениями белка Тамма–Хорсфалла. В клубочках – фокальный сегментарный гиалиноз, перигломерулярный склероз, коллапс петель капилляров.

Клиника Р-НП

При изучении семейного анамнеза пациентов часто выявляются аномалии развития мочевых путей (удвоение мочеточников и др.) у родственников. По степени тяжести рефлюкс-нефропатии легкая и выраженная формы отмечаются в 70%, тяжелая – до 30%.

В дебюте: проявления инфекции мочевых путей – субфебрилитет, дизурия (отмечены случаи инфекции у детей в возрасте 3 месяцев); мочевой синдром – минимальная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия; гипо-изостенурия. Дальнейший рост и персистирующий характер протеинурии служат маркером формирования сегментарного гломерулосклероза, предиктором быстрого прогрессирования Р-НП. Выраженность протеинурии у взрослых пациен-

тов с Р-НП: свыше 0,2 г/сутки – в 45%, более 1,0 г/сутки – 20%, что коррелирует с неблагоприятным почечным прогнозом.

У некоторых больных (10–20%) впервые определяется артериальная гипертензия с диастолическим АД более 90 мм рт. ст. Рефлюкс-нефропатия является причиной 60% случаев выраженной АГ у детей. У пациентов более старшего возраста рост артериального давления наблюдается с частотой до 80%.

Постепенное снижение функции почек возможно уже в детском возрасте за счет значимых морфологических изменений. Так, ранние признаки нефросклероза отмечаются в течение первых лет жизни детей с рефлюкс-нефропатией в 40% случаев. Вторичное сморщивание почек на стороне рефлюксов у детей с Р-НП в возрасте 13 лет обнаруживается в 70% случаев.

Очаговый гломерулосклероз у пациентов более старшего возраста становится причиной неуклонного прогрессирования Р-НП до этапа выраженной почечной недостаточности в возрасте 20–30 лет, особенно при двустороннем поражении почек. Показано, что через 10 лет с момента установления диагноза рефлюкс-нефропатии сохраняемая почечная функция обнаружена лишь у 20% больных.

Диагностика Р-НП

При сборе анамнеза отмечают характер развития и заболевания (аномалии развития) мочевых путей в раннем возрасте, наличие семейного анамнеза по аномалиям развития и заболеваниям почек и мочевого тракта.

Основу составляют инструментальные методы обнаружения рефлюксов, оценки состояния почечной паренхимы и кровотока, концентрационной и суммарной функции почек, системной гемодинамики.

Используются радиоизотопная скintiграфия, ультразвуковая доплерография сосудов почек, внутривенная урография (следует оценивать риск осложнений при исходном росте креатинина крови), компьютерная томография.

Лечение Р-НП

Включает наблюдение в детском и подростковом возрасте; раннее длительное лечение рецидивирующей инфекции мочевых путей; контроль при бессимптомной бактериурии. Антибактериальная терапия: фторхинолоны 3–4-й генерации, аминогликозиды (тобра-

мицин, нетилмицин), цефалоспорины 3-4-й генерации, защищенные пенициллины (амоксиклав), карбапенемы (септицемия, сахарный диабет).

При артериальной гипертензии: диета с ограничением соли, мониторинг гемодинамики, препараты иАПФ, БРА, БКК, начиная с минимальных доз и до максимально переносимых. На фоне протеинурии возможно также использование недигидропиридиновых БКК, пентоксифиллина.

При непереносимости антибиотиков и других лекарственных препаратов рассматривается вопрос об оперативном устранении рефлюксов мочи. При этом показано, что хирургическая коррекция существенно не изменяет течение рефлюкс-нефропатии, не снижает риск рубцевания ткани почек. У взрослых устранение рефлюксов не влияет на темпы прогрессирования почечной недостаточности; оперативные вмешательства не показаны.

Лептоспироз. Лептоспирозная нефропатия

Определение лептоспироза

Лептоспироз (синонимы: болезнь Васильева–Вейля и др.) — острая циклическая зоонозная инфекция, протекающая у человека в виде острого лихорадочного заболевания с выраженной интоксикацией, полиорганным поражением внутренних органов, ЦНС. Лептоспироз был описан немецким ученым Вейлем в 1886 г. и сотрудником Петербургской Медико-хирургической академии Н.П. Васильевым в 1888 г. под названием «инфекционная желтуха». В 1918 г. впервые описан лептоспирозный нефрит.

Этиология лептоспироза

Лептоспиры – из семейства спирохет; основными резервуарами и источниками возбудителя инфекции в природе являются грызуны. В хозяйственных очагах эту роль играют домашние животные: собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, а также пушные звери. Лептоспироз передается водным, контактным и пищевым путями; возбудители сохраняются в стоячей воде и влажной почве до 100 дней.

Заражение человека происходит как правило, в летне-осенний период при контакте с водой, больными животными, употреблении инфицированных продуктов. Большой лептоспирозом человек не

заразен. После перенесенного заболевания остается стойкий специфический иммунитет.

Классификация лептоспироза

Клинические формы: желтушная (до 50%), безжелтушная.

Основные синдромы:

- ренальный (до 100%);
- гепаторенальный;
- менингеальный;
- геморрагический (до 50%).

Течение: без рецидивов, с рецидивами; без осложнений, с осложнениями.

Степень тяжести: легкая, средней степени и тяжелая.

Патогенез лептоспироза

После инвазии в организм лептоспиры размножаются в почечных канальцах, а также печени, легких, лимфоузлах. При массивном поступлении в кровь и генерализации инфекции возникают эндотоксинемия, образование ЦИК с фиксацией в почках, печени, миокарде, мышцах, костном мозге. Формируются тотальный капилляротоксикоз, некрозы в мышцах, почках, печени. Характерны ДВС-синдром, инфекционно-токсический шок. За счет сохранности лептоспир в почечных канальцах и интерстиции существует угроза рецидивов до 40-го дня болезни.

Поражение почек при лептоспирозе

Патогенез лептоспирозной нефропатии

При фиксации лептоспир на эпителии канальцев и в интерстиции происходит прямое токсическое поражение почечной ткани. Массивная клеточная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами с синтезом провоспалительных и ростовых цитокинов приводит к дополнительным повреждениям с развитием очагового фиброза. На фоне шока возникает системная вазодилатация с острой гипотензией; часто наблюдаются кровотечения.

Особенностью является формирование острого рабдомиолиза с разрушением миоцитов, массивным поступлением в кровь нефротоксичного миоглобина, протеаз, ряда ферментов (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа). Миоглобин в канальцах связывается с белком Тамма–Хорсфалла и образует нерастворимые сгустки, obstructing просвет большинства канальцев.

Таким образом, создаются условия для возникновения тяжелого острого повреждения почек с гемодинамическим, токсическим и обтурационным генезом.

Морфология лептоспирозной нефропатии

В первые сутки развивается картина тяжелой острой тубулопатии. Определяются канальцевый и кортикальный некроз с утратой щеточной каймы, слущивание эпителиоцитов, массивная инфильтрация клетками-мигрантами, отек интерстиция. Характерно очаговое повреждение подоцитов на базальной мембране клубочков, что приводит к появлению протеинурии.

Клиника лептоспирозной нефропатии

В дебюте характерны: синдром общей интоксикации, высокая лихорадка, интенсивные боли в мышцах, животе, гепатоспленомегалия, гипотония. Фиксируются кожные геморрагии, в 50% случаев – желтуха. Симптомы поражения почек (у 100% пациентов) появляются в первые сутки; исходно возникает мочевого синдром (макрогематурия, протеинурия, цилиндры). В большинстве случаев развиваются раннее (в первые сутки) острое повреждение почек, олигоанурия, гиперкалиемия (предикторы летального исхода с частотой до 50%).

В период разгара присоединяются полиорганные нарушения: желтуха с лабораторной картиной острого гепатита, миокардит; частота поражения легких – до 60%, с крупозной пневмонией, дыхательной недостаточностью; клиника серозного менингита (до 30%).

Лаборатория: СОЭ до 60 мм/час, лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия (гемолиз, поражение костного мозга), повышение печеночных трансаминаз. На фоне острого рабдомиолиза формируется острая миоглобин-индуцированная нефропатия с резким подъемом уровня лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, значимой миоглобинемией, миоглобинурией, азотемией, гиперкалиемией.

Диагностика лептоспирозной нефропатии

Показателен эпидемиологический анамнез, преимущественный водный путь заражения; диагностически значимы острое повреждение почек в первые сутки, желтуха, геморрагии, миалгии.

Из лабораторных маркеров характерны дебютные рост СОЭ и лейкоцитоз, ранняя анемия с признаками гемолиза, протеинурия до 1-1,5 г/сутки; повышение АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ; появление миоглобина в крови и моче. В первые дни болезни в крови (с 7-8 дня – в

моче) при микроскопии в темном поле визуально обнаруживаются лептоспирсы.

В течение первых двух недель заболевания для подтверждения диагноза лептоспироза используются серологическая реакция микроагглютинации, иммуноферментный анализ.

Лечение лептоспирозной нефропатии

При инфекционно-токсическом шоке, ОПП, сердечно-сосудистой, дыхательной и печеночной недостаточности мероприятия неотложной помощи выполняются в условиях ОРИТ.

Этиотропная терапия: пенициллин и его производные в/мышечно в дозах от 4 до 12 млн ЕД в сутки в течение 10–14 дней; при лептоспирозном менингите – до 24 млн ЕД парентерально.

Альтернатива: цефалоспорины (цефтазидим, цефтриаксон) при наличии второй волны лихорадки, развитии осложнений с полиорганной недостаточностью. Еще одна схема при тяжелых формах заболевания: моксифлоксацин, пульс-терапия ГКС, плазмаферез. Эффективны человеческая плазма с высоким титром антилептоспирозных антител по 200 мл в течение трех дней, аллогенный иммуноглобулин.

Патогенетическая терапия ОПП: коррекция диуреза, гемодинамики, нарушений водно-электролитного баланса и КОС, функций жизненно важных органов. При неэффективности консервативного лечения у больных с нарастанием почечно-печеночной недостаточности применяют эфферентные методы: гемодиализ, гемосорбцию, гемофильтрацию, плазмаферез.

Прогноз лептоспироза

Считается неблагоприятным при развитии геморрагического синдрома и тяжелых осложнений с формированием полиорганной недостаточности. На фоне адекватной своевременной терапии прогноз благоприятен, средняя летальность при этом не более 3–5%. Известны эпидемические вспышки с летальностью до 30% и более.

Прогноз лептоспирозной нефропатии

После острого повреждения почек при лептоспирозе восстановление почечной функции происходит полностью через 6 месяцев, за исключением нарушений концентрации, сохраняющихся до года. Через полтора года наблюдения у 68 % обследованных выявлялись признаки начальных стадий ХБП с минимальным прогрессированием.

ГЛПС. Хантавирусная нефропатия

Определение ГЛПС

Острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с системным нарушением мелких сосудов, патологией почек с развитием острого повреждения почек, полиорганным поражением других внутренних органов, геморрагическим диатезом и расстройствами гемодинамики. Смертность при ГЛПС достигает 10–15%.

В мире первое место занимает Китай с заболеваемостью до 70 000 случаев в год. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Российской Федерации занимает одно из первых мест среди природно-очаговых болезней человека. Ежегодно регистрируются 5-6 тысяч случаев, возникающих в 71 из всех регионов страны; около 97% пациентов приходится на Приволжский и Уральский федеральные округа. В регионах Центральной России число случаев выросло за последние годы в два раза.

Этиология ГЛПС

Возбудитель – арбовирус рода *Хантавирус*; основной источник и резервуар возбудителя ГЛПС – мышевидные грызуны. Заражение людей происходит воздушно-пылевым, контактным и алиментарным путями. Чаще заболевают мужчины (70–90% больных) от 16 до 50 лет; передача инфекции от человека к человеку невозможна. Перенесенная болезнь оставляет стойкий пожизненный иммунитет.

Патогенез ГЛПС

Хантавирус за счет прямого воздействия повреждает стенки сосудов мелкого калибра с развитием панваскулита, ДВС-синдрома. Это сопровождается клеточной инфильтрацией, ростом провоспалительных цитокинов; образованием циркулирующих иммунных комплексов с депонированием в шоковых регионах; геморрагическими, дистрофическими и некробиотическими изменениями в большинстве внутренних органов, в том числе печени, гипофизе, надпочечниках. Наибольшие изменения отмечаются в почках с повреждением тубулоинтерстиция и клубочков.

Поражение почек при ГЛПС

Патогенез хантавирусной нефропатии

В результате прямого и опосредованного действия вирусов на ткани канальцев и клубочков резко снижается СКФ, возникают азо-

темия, протеинурия, нарушения канальцевой реабсорбции, кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса. Следствием этих нарушений становится преренальное или ренальное острое повреждение почек. Наличие у части пациентов характерной «пентады» признаков: лихорадка, ренальная дисфункция, анемия, тромбоцитопения, рост уровня лактатдегидрогеназы – предполагает также патогенетическую роль вторичной тромботической микроангиопатии.

Морфология хантавирусной нефропатии

Канальцы: расширение просвета, некроз тубулярного эпителия, отек и клеточная инфильтрация, отложения депозитов IgM, IgG на базальной мембране и в интерстиции.

Клубочки: мезангиальная пролиферация, расширение матрикса, клеточная инфильтрация, утолщение и диффузные повреждения базальной мембраны с деструкцией малых ножек подоцитов.

Сосуды: генерализованная ангиопатия; повреждения, тромбоз и некроз артериол, капилляров, венул, рост проницаемости стенок сосудов.

Клиника хантавирусной нефропатии

Основные клинико-лабораторные синдромы:

- общетоксический;
- почечный с развитием ОПП (до 95%);
- гемодинамический;
- геморрагический (до 30%);
- абдоминальный;
- нейроэндокринный.

В дебюте отмечаются лихорадка, интенсивные боли в пояснице, появление «тумана» и/или двоения перед глазами, заторможенность, адинамия; типична брадикардия на фоне высокой температуры. На 3-4-й день наблюдаются кожные геморрагии.

Лаборатория: дебютная лейкопения с последующим лейкоцитозом, рост СОЭ, анемия, тромбоцитопения; характерна массивная протеинурия вплоть до возникновения нефротического синдрома.

В периоде разгара: максимум общей интоксикации, мучительные боли в животе (частый повод для необоснованных экстренных диагностических лапаротомий!), неустойчивая гемодинамика, желтуха в 20% случаев, кровотечения, кровоизлияния в головной мозг, гипофиз, надпочечники.

У абсолютного большинства пациентов в конце первой недели формируется клинико-лабораторная картина ренального ОПП с ростом азотемии, гиперкалиемией; олигоанурией (до 50% случаев). При благоприятном исходе к концу второй недели проявляются нарушения концентрации: возрастает диурез с полиурией до 5-7 л/сутки, гипо-изостенурией, никтурией.

В отдельных случаях заболевание может протекать в атипичных формах (менингоэнцефалическая, абдоминальная, ОПП с затянувшейся более 12 дней олигоурией, лихорадочная); а также под маской острого респираторного заболевания (стертая форма).

Диагностика хантавирусной нефропатии

Отмечаются эпидемиологический анамнез, диагностически значимы «отставание» пульса от лихорадки; нарушения зрения (двоение, «туман» перед глазами), исходная лейкопения с более поздним лейкоцитозом, массивная протеинурия до нефротического уровня и более (описаны случаи с протеинурией до 30 г/сутки). Характерны высокая частота острого повреждения почек (до 95% случаев); выраженные боли в животе и пояснице.

Титр специфических антител (IgG) нарастает в 4 и более раза (при иммуноферментном анализе) исходно и через 7-10 дней от дебюта заболевания. Существуют иммуноферментные тест-системы на основе определения специфических иммуноглобулинов IgM (максимум на 8–25 дни болезни); диагностическая система «ELISA», способная в ранние сроки идентифицировать вирусные подтипы.

Лечение хантавирусной нефропатии

Мероприятия неотложной помощи проводятся в условиях ОРИТ, в том числе по стандартам оказания помощи при остром повреждении почек с использованием методов заместительной почечной терапии; купированием инфекционно-токсического шока, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Среди противовирусных средств, назначаемых в первые 3-5 дней болезни, следует упомянуть рибавирин в качестве единственного препарата этиотропной терапии. Используется специфический иммуноглобулин против ГЛПС в течение 2-3 дней.

Показания для ГКС: тяжелая форма поражения почек с высоким риском олигурического ОПП; затяжной олигурический период. Антибиотики используются только при возникновении вторичных

бактериальных инфекций. В рамках симптоматической терапии проводятся устранение болевого и судорожного синдромов, купирование нарушений водно-электролитного баланса, КОС; антигипертензивная терапия (в частности, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов на фоне высокой протеинурии).

Методы заместительной почечной терапии назначаются по общим показаниям при лечении острого повреждения почек.

Противопоказания к острому гемодиализу: некупированный инфекционно-токсический шок, массивное кровотечение, геморрагическое острое нарушение мозгового кровообращения, спонтанный разрыв почки.

Прогноз хантавирусной нефропатии

При своевременной адекватной терапии и отсутствии жизнеугрожающих осложнений прогноз благоприятен. В ряде случаев возможен исход в ХБП с развитием хронического ТИН, диффузного фиброза интерстиция. У пациентов, перенесших хантавирусную инфекцию, в последующем часто обнаруживают умеренную альбуминурию, повышенное систолическое АД; в 15% случаев несколько лет сохраняются признаки канальцевой дисфункции. Причины летальности: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, спонтанный разрыв почки, кровоизлияния в мозг и внутренние органы.

Хантавирусная нефропатия может играть роль одной из причин формирования ХБП, в первую очередь – в эндемичных очагах. В ближайшие годы реально прогнозировать дальнейшее расширение ее ареала с утратой эндемичности. В связи с этим следует всегда учитывать ГЛПС при проведении дифференциального диагноза у больного с впервые возникшей лихорадкой и признаками острого повреждения почек.

НСV-ассоциированная нефропатия (НСV-ГН)

Эпидемиология НСV-инфекции

Инфекцией НСV в мире страдают до 2% в общей мировой популяции; по прогнозам Всемирной организации здравоохранения в ближайшие годы число заболевших может удвоиться.

Патогенез НСV-инфекции

Факторы риска НСV-инфекции: инъекционная наркомания, гемотрансфузии, хирургические манипуляции, донорство, медицинс-

кие профессии, контакты с больными и инфицированными, татуировки.

Вирус гепатита С активирует В-лимфоциты с синтезом аутоантител; продуцируемый ревматоидный фактор взаимодействует с антителами и формирует смешанные криоглобулины (СКГ). Криоглобулинемия инициирует системный некротизирующий васкулит с поражением мелких и средних сосудов, возникающий в 45% случаев (чаще наблюдается в прибрежных странах Средиземного моря).

НСV-ассоциированная нефропатия

Определение

НСV – ГН: иммунокомплексный гломерулонефрит, этиологически обусловленный инфекцией вирусом гепатита С; патогенетически ассоциирован с криоглобулинемией II типа.

Патогенез НСV-гломерулонефрита

В популяции пациентов с хроническим гепатитом С поражение почечных клубочков фиксируется с частотой 55–70%; преимущественно у лиц старше 50 лет; в основном – у женщин; в этой группе значительно чаще развивается реакция отторжения трансплантата.

Роль криоглобулинемии, ассоциированной с НСV

От момента инфицирования до возникновения смешанной криоглобулинемии с моноклональным IgM (II типа) проходит до 14 лет. Решающее значение придается механизму лимфотропности вируса НСV с активацией В-лимфоцитов, синтезом различных аутоантител. В результате формируются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие криоглобулины и антигены НСV.

Криоглобулинемия II типа характеризуется высокой нефритогенностью и способна связываться с тканевыми структурами клубочков. Депонирование иммунных комплексов в клубочках приводит к развитию НСV-ГН, впервые описанному Meltzer и соавт. (1966).

Кроме того, комплексы, содержащие маркеры НСV и криоглобулины, тесно связываются с эндотелием почечных сосудов (с участием С1q-фракции комплемента), инициируя васкулит мелких и средних сосудов. В последующем развиваются тромбозы микрососудов, утолщение ГБМ, пролиферация клеток мезангия, расширение мезангиального матрикса, а в итоге – фиброз почечной ткани.

Особенностью данного контингента является высокая частота развития вторичных заболеваний клубочков (МБПГН, МБНП, IgA-нефропатии), а также реакций отторжения почечного трансплантата.

В случаях развития ГН без участия криоглобулинов ведущее значение в патогенезе имеет образование иммунных комплексов (НСV-антиген + анти-НСV-антитела) в циркуляции и отложение депозитов иммунных комплексов в тканях клубочков.

Морфология НCV-гломерулонефрита

Вторичный иммунокомплексный гломерулонефрит, этиологически связанный с вирусом гепатита С, характеризуется, как правило, клинико-морфологической картиной МБПГН I-го типа, но, в отличие от идиопатической формы, имеет ряд особенностей.

К ним относятся: гиперклеточность клубочков с массивной моноцитарно-макрофагальной инфильтрацией; внутрикапиллярные тромбы (преципитаты криоглобулинов), удвоение и очаговое утолщение ГБМ, поражение мелких артерий с фибриноидным некрозом и моноцитарной инфильтрацией стенок (признаки васкулита); выраженные повреждения тубулоинтерстиция.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются депозиты IgM, реже IgG; C3, иногда C2, C4, C1q-фракции комплемента в мезангии, под эндотелием ГБМ и на базальных мембранах канальцев.

С инфекцией НCV в ряде случаев ассоциируются другие варианты поражения почек: мембранопролиферативный ГН без криоглобулинемии, для которого характерны выраженные повреждения тубулоинтерстиция; IgA-нефропатия, в отдельных случаях – вторичные гломерулопатии: БМИ, МБНП, ФСГС.

Клиника НCV-гломерулонефрита

Криоглобулинемический ГН при гепатите С возникает у 50% пациентов, чаще у женщин, в возрасте старше 50 лет. Картина поражения почек манифестирует в среднем через четыре года после первых проявлений НCV-криоглобулинемии, хотя в 10% случаев может предшествовать им (так называемые «нефритические маски»).

Основу клиники составляют мочевого синдром (протеинурия более 0,5 г/сутки, микрогематурия); нефротический и/или острый нефритический синдромы (возникающие с равной частотой 20–25%) при высоком содержании криоглобулинов в крови.

На фоне нефритического синдрома часто появляется быстро прогрессирующий вариант поражения почек с нарастающим падением СКФ, анемией; иногда (5%) течение осложняется острым повреждением почек. В большинстве случаев (до 90%) возникает ранняя тяжелая АГ, иногда приобретающая черты злокачественной (острая сердечная недостаточность, поражение сосудов глазного дна). Кардиоваскулярная летальность при криоглобулинемическом HCV-гломерулонефрите составляет до 60% случаев.

Прогрессирование почечной недостаточности, как правило, наблюдается у пациентов с высоким уровнем криоглобулинов в крови. Рецидивы ГН по времени совпадают с обострениями криоглобулинемического васкулита. На этом фоне возникают следующие клиничко-лабораторные синдромы:

- кожно-геморрагический (до 100%);
- поражение печени (60–80%);
- поражение периферической нервной системы (20–50%);
- поражение легких (10–12%).

Часто определяются феномен Рейно (до 30%), синдром Шегрена; возможно развитие диффузного васкулита с вовлечением желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов.

Диагностика HCV-гломерулонефрита

В анамнезе отмечаются инъекционная наркомания, гемотрансфузии, хирургические манипуляции, донорство, медицинские профессии, контакты с больными и инфицированными, наличие татуировок. Диагностически значимы: возвратная пурпура на животе и нижних конечностях, артралгии, миалгии, онемение конечностей с неустойчивой походкой

Характерны также дебютная рефрактерная артериальная гипертензия, поражение сосудов глазного дна, феномен Рейно на холоде.

Лабораторные маркеры включают ранние признаки поражения почек: альбуминурия, изолированный мочево́й синдром, снижение скорости клубочковой фильтрации.

Критерии вторичного МБПГН при HCV-инфекции и смешанной криоглобулинемии:

- обнаружение маркеров HCV (антитела, РНК); ревматоидного фактора; снижение С4, С3-фракций комплемента;

– повышение уровня криоглобулинов более 100 мкг/мл и криокрита более 5%.

Ключевую роль в установлении окончательного диагноза играют обязательное участие инфекциониста, нефробиопсия и морфологическое исследование почек, в ряде случаев – биопсия кожи для выявления васкулита мелких сосудов.

Лечение HCV-гломерулонефрита

Основная цель: предупреждение или снижение активности системных проявлений криоглобулинемического васкулита, в частности, поражения почек; стабилизация функции почек.

Больным назначаются гипоаллергенная диета с ограничением соли, жидкости; схемы антигипертензивной и нефропротективной терапии, при отеках – диуретики.

Основные методы и средства:

- комплексная противовирусная терапия (ПВТ);
- препараты иммуносупрессивной терапии;
- методы эфферентной терапии (плазмаферез);
- генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб).

а) Медленное прогрессирование ПН

Маркеры: умеренный мочевого синдром, нейропатия, артралгии, пурпура, высокий уровень криоглобулинов.

Лечение: ПВТ в течение 12 месяцев: пэгилированный интерферон альфа-2а, альфа-2б (с учетом СКФ); рибавирин, препараты ЭПО; нефропротекторы.

Возможно достижение ремиссии (в основном, частичной).

б) Тяжелый криоглобулинемический васкулит

Маркеры: прогрессирование ПН, множественный полиневрит, язвенно-некротический полиангиит.

Лечение: ритуксимаб и/или ГКС; ПВТ в течение 12 месяцев (пэг-интерферон-альфа с рибавирином – при начальном снижении СКФ; препараты прямого противовирусного действия – ПППВД – теллапревир, симепревир – при выраженном снижении скорости клубочковой фильтрации).

в) Жизнеугрожающие состояния

Маркеры: картина быстро прогрессирующего ГН; нефротический, острый нефритический синдромы, поражение центральной и периферической нервной системы; тяжелый васкулит сосудов легких и желудочно-кишечного тракта.

Лечение: исходно – плазмаферез (удаление криоглобулинов, медиаторов); циклофосфан, пульсы ГКС; ритуксимаб; ПВТ 12 месяцев – теллапревир, симепревир с рибавирином.

Прогноз

Почечная недостаточность при наличии HCV-гломерулонефрита развивается у 1/3 пациентов, как правило, при высоком содержании криоглобулинов.

Факторы риска терминальной ПН:

- СКФ менее 60 мл/мин.;
- резистентная АГ;
- активный ГН, прежде всего – МБПГН у взрослых;
- декомпенсированный цирроз печени;
- прием нефротоксичных препаратов.

Факторы неблагоприятного прогноза HCV-ГН:

- возраст старше 50 лет;
- сочетание HBV- и HCV-инфекции;
- рецидивы кожной пурпуры;
- нефротический синдром (при этом 10-летняя почечная выживаемость – 50%);
- выраженная диастолическая артериальная гипертензия;
- повышение уровня криоглобулинов в крови;
- азотемия в дебюте гломерулонефрита с ростом креатинина более 150 мкмоль/л;
- снижение уровня С3-фракции комплемента.

Причины смерти: сердечно-сосудистые осложнения (60%); печеночная недостаточность (20%), инфекции (10%), васкулит с легочными кровотечениями (5%).

HBV-ассоциированная нефропатия (HBV-ГН)

Эпидемиология HBV-инфекции

Маркеры HBV в развитых странах определяются в общей популяции с частотой не более 4%, тогда как в регионах с низким социально-экономическим уровнем (страны Юго-Восточной Азии и др.) – до 90%.

В России частота поражения почек у пациентов с вирусным гепатитом В составляет от 6 до 14%. В странах Азии, Африки с широким распространением вирусных инфекций HBV-гломерулонефрит

среди всех заболеваний клубочков достигает 70%. В Европе частота гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита В, не превышает 5%. Факторы риска инфицирования аналогичны таковым при HCV-инфекции.

HBV-ассоциированная нефропатия

Определение

HBV-ГН: вторичный иммунокомплексный гломерулонефрит, обусловленный инфекцией вирусом гепатита В. У взрослых характерна клиничко-морфологическая картина мембранопрлиферативного ГП, либо IgA-нефропатии с включением антигенов вируса в иммунные депозиты.

Патогенез HBV-гломерулонефрита

Основной механизм – иммунокомплексный. При различных вариантах вторичного гломерулонефрита, связанных с вирусом гепатита В, длительно циркулирующие иммунные комплексы, а также образующиеся в самих клубочках играют ключевую патогенетическую роль. При этом активация системы комплемента приводит к формированию мембраноатакующего комплекса (C5b-9) с дальнейшим повреждением почечных структур.

Циркулирующие иммунные комплексы с включенными вирусными белками способны инициировать системный некротизирующий васкулит с поражением средних и мелких почечных артерий; реже – криоглобулинемический васкулит (до 17% случаев). Имеют также значение и реакции клеточного иммунитета.

Морфология HBV-гломерулонефрита

У взрослых чаще обнаруживается вторичный иммунокомплексный МБПГН (без криоглобулинов) 1-го типа, реже – 3-го типа. Светооптически выявляются умеренная мезангиальная пролиферация, клеточная инфильтрация моноцитами, нейтрофилами; очаговое утолщение ГБМ.

При ИФМ и электронной микроскопии определяются иммунные депозиты IgM, IgG, C3-фракции комплемента (содержащие антигены HBe и антитела к ним) под эндотелием базальной мембраны клубочков, субэпителиально, а также в зоне мезангия. Около 10% случаев МБПГН могут сопровождаться образованием полудуний

В ряде случаев возникает HBV-ассоциированная IgA-нефропатия с характерной мезангиальной пролиферацией, расширением

матрикса и депозитами IgA в зоне мезангия, также содержащими антигены вируса. Среди редких вариантов можно отметить такие гломерулопатии, как болезнь минимальных изменений, ФСГС; кроме того, хронический ТИН медикаментозного генеза.

Клиника HBV-гломерулонефрита

У взрослых пациентов в клинической картине преобладают мочево́й (протеинурия, гематурия) и нефротический синдромы; до 50% больных страдают артериальной гипертензией. В 20% случаев прогрессирует почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации. Тяжесть ГН с нефротическим синдромом у взрослых и выраженность гематурии, как правило, коррелируют с наличием маркеров репликации вируса гепатита В.

Комбинация вирусного гепатита В и С приводит к развитию наиболее тяжелых форм поражения почек: частота БПГН с полулуниями при этом составляет до 55%. При раздельном течении гепатитов случаи БПГН наблюдаются лишь в 8-10%.

В ряде случаев заболевания клубочков, ассоциированные с HBV-инфекцией, сочетаются с экстраренальными системными проявлениями: пурпурой, артритами, анемией, синдромом Шегрена, IgA-васкулитом. Возможно также быстро прогрессирующее течение HBV-гломерулонефрита с частотой до 10% случаев.

Диагностика HBV-гломерулонефрита

В анамнезе отмечаются факторы риска: инъекционная наркомания, гемотрансфузии, хирургические манипуляции, донорство, медицинские профессии, контакты с больными и инфицированными; проводится определение маркеров HBV-инфекции.

Связь гломерулонефритов с HBV-инфекцией подтверждается следующими критериями:

– наличием заболевания клубочков в сочетании с выявленными маркерами HBV-инфекции (HbsAg, HbeAg, HBV-DNA, HbcAb класса IgM), а также внепочечными системными проявлениями хронического гепатита В (суставной синдром, кожный васкулит, синдром Шегрена и др.);

– обнаружение антигенов HBV в составе иммунных депозитов в почечных клубочках (HbsAg и/или HbeAg), выявление морфологических признаков гепатита В в биоптате печени.

Дополнительными диагностическими маркерами могут быть анемический синдром, рост СОЭ, наличие высокого уровня фракций комплемента в крови; клинико-лабораторная картина нефротического, острого нефритического, гипертензивного синдромов. Окончательный клинико-морфологический диагноз формулируется совместно с инфекционистом, после оценки результатов нефробиопсии.

Лечение HBV-гломерулонефрита

Назначается диета с ограничением соли, жидкости, потреблением белка менее 0,8 г/кг/сутки. При развитии нефротического синдрома, синдрома быстро прогрессирующей почечной недостаточности показана пульс-терапия ГКС до 1,0 г/сутки в течение 3 дней и последующим приемом внутрь. При вторичном ГН, ассоциированном с HBV-инфекцией, требуется обязательное назначение противовирусной терапии аналогами нуклеозидов. В настоящее время схемы ПВТ с пэгилированным интерфероном не рекомендованы. Назначение иммуносупрессоров (циклофосфамид, ритуксимаб) возможно только после ПВТ с устойчивой вирусологической ремиссией.

Кроме базисной терапии, применяются симптоматические средства, включающие антигипертензивные препараты, нефропротекторы. Тактика лечения при поражении почек в рамках узелкового полиартериита, ассоциированного с HBV-инфекцией:

- следует избегать назначения цитостатиков;
- показан плазмаферез 3-4 раза в неделю в течение 2 месяцев;
- проводится противовирусная терапия: энтекавир или тенофовир (с учетом СКФ).

У всех пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин. требуется коррекция дозы противовирусных препаратов. Следует также оценить риск нарастания почечной недостаточности до начала лечения.

Факторы высокого риска утраты функции почек:

- СКФ менее 60 мл/мин.;
- неэффективный контроль АГ; сахарного диабета;
- декомпенсированный цирроз печени;
- наличие протеинурии; активный гломерулонефрит;
- сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами;
- трансплантация органа.

Прогноз

Критерии неблагоприятного прогноза:

- артериальная гипертензия;
- повышение исходного креатинина крови более 150 мкмоль/л;
- превышение нормы АЛТ более чем в два раза.

Высокими темпами прогрессирования почечной дисфункции отличается мембранопролиферативный ГН у взрослых: при наличии нефротического синдрома 10-летняя почечная выживаемость составляет не выше 50%.





Волчаночный нефрит (ВН)

Определение

ВН – заболевание почек иммунокомплексного генеза на фоне активации В-лимфоцитов, характеризуется синтезом аутоантител к ядерным и цитоплазматическим белкам (особенно к двуспиральной ДНК) и формированием полиорганного поражения внутренних органов.

Эпидемиология

Волчаночный нефрит развивается у 60% взрослых пациентов с СКВ; в возрасте 14–40 лет; женщины репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами заболевают в соотношении 10-15:1. ВН во многом является основой клинической картины СКВ, играет значимую диагностическую роль и часто определяет прогноз основного заболевания.

У 1/3 больных системная красная волчанка дебютирует клинико-лабораторными признаками почечной патологии. На ранних стадиях поражение почек проявляется в большинстве случаев; у пациентов в возрасте свыше 50 лет нефропатии возникают реже.

Патогенез ВН

Факторы, способствующие развитию ВН: генетические дефекты, в частности, гиперэстрогемия; ультрафиолетовая инсоляция; вирусные инфекции; действие лекарств (метилдопа, гидралазин).

В основе возникновения ВН – потеря иммунной толерантности к собственным антигенам с выраженной активацией В-лимфоцитов и избыточной продукцией аутоантител (прежде всего, к ДНК), формированием циркулирующих иммунных комплексов с

фиксацией в тканях почек и запуском процесса воспаления; прямое повреждающее действие антител на клетки. Патогенетически значимы различные виды антител: антифосфолипидные (участвуют в развитии антифосфолипидного синдрома), анти-Sm- (патогномоничны для СКВ, ранний доклинический маркер); анти-Ro- и анти-S1q-антитела связаны с пролиферативными формами волчаночного нефрита.

Активируя систему комплемента, иммунные комплексы вызывают лимфоцитарную миграцию клеток в клубочки и последующее выделение провоспалительных цитокинов, образование мембраноатакующего комплекса (C5b-9). К неиммунным механизмам относят внутривисцеральную гиперфильтрацию и гипертензию; системную артериальную гипертензию, протеинурию, гиперлипидемию, фиброз интерстиция.

Морфология ВН

Основу гистологической картины поражения почек при ВН составляют, прежде всего, воспалительные повреждения межклубочковых артерий и артериол. Определяется очаговый периваскулярный гиалиноз с концентрическим утолщением ГБМ – феномен «луковой шелухи», перисосудистый фиброз – «проволочные петли». В ряде случаев развивается некротический васкулит с явлениями фибриноидного некроза.

При ИФ-микроскопии выявляются депозиты IgG и C3-фракции комплемента (часто в сочетании с IgM и IgA, C-4, C1q), фиксированные под эндотелием базальной мембраны, в мезангии; реже – субэпителиально. Наличие большинства из перечисленных компонентов иммунных депозитов в нефробиоптате трактуется морфологами как диагностический критерий волчаночного нефрита.

В тубулоинтерстиции наблюдаются клеточные воспалительные инфильтраты, наиболее выраженные при экстракапиллярных формах поражения почек; на поздних стадиях формируется диффузный фиброз интерстиция. В 20–25% случаев наблюдается морфологическая картина васкулита мелких сосудов почек.

Классификация ВН

Морфологический вариант предложен ВОЗ (1982), одобрен Международным обществом нефрологов (2004). Выделяются следующие типы ВН:

Класс I: минимальные изменения мезангиума; при световой микроскопии – нормальные клубочки, при иммунофлюоресцентной и электронной – отдельные депозиты в мезангии;

Класс II: мезангиальный пролиферативный ВН, мезангиальные и субэндотелиальные депозиты;

Класс III: очаговый пролиферативный ВН (поражено менее 50% клубочков), мезангиальные, субэндо- и/или субэпителиальные депозиты; клеточные инфильтраты в интерстиции;

III А-активные поражения;

III А/С-активные и хронические поражения;

III С-хронические поражения;

Класс IV: диффузный пролиферативный ВН (более 50% клубочков), субэндотелиальные депозиты; полулуния и/или фибриноидный некроз; инфильтраты в интерстиции; подразделяется на диффузный сегментарный (IV-S); диффузный глобальный ВН (IV-G).

Подклассы:

IV А-активные поражения;

IV А/С-активные и хронические поражения;

IV С-хронические поражения;

Класс V: мембранозный ВН (волчаночная мембранозная нефропатия); значительное утолщение гломерулярной базальной мембраны, депозиты под эпителием (одновременно могут наблюдаться изменения, свойственные III и IV классам);

Класс VI: нефросклероз без признаков активности; склерозирующий (фибропластический) ВН; более 90% клубочков полностью склерозированы, диффузный фиброз интерстиция, артериоло-нефросклероз.

В ходе течения СКВ возможна трансформация вариантов ВН, определяемая при повторных нефробиопсиях; наиболее часто наблюдается переход классов I, II, V в классы III или IV.

Клиника ВН

Волчаночный нефрит признан наиболее частым видом почечной патологии при СКВ. Появление ВН обычно соответствует острому или подострому течению системной красной волчанки. Одновременно присутствуют внепочечные полиорганные проявления: полисерозиты, васкулиты, патология сердца, легких, суставной синдром и др. Наиболее тяжелые формы нефрита отмечаются у молодых па-

циентов. Клиническая картина частично зависит от морфологического типа поражения почек:

а) быстро прогрессирующий ВН (как правило, морфологический класс IV, часто с некрозом капилляров и образованием полулуний) отмечается в 10–15% случаев; протекает с бурно нарастающей почечной недостаточностью, острым нефритическим синдромом, тяжелой АГ (у 90% больных). Течение часто осложняется острым повреждением почек и другими органными поражениями (сердца, ЦНС и др.) с возможным неблагоприятным прогнозом;

б) активный ВН с нефротическим синдромом (до 30–40% случаев), соответствует классам ВН III–IV. Как правило, определяется массивная ПУ, микрогематурия; функция почек чаще сохранна;

в) активный ВН с выраженным мочевым синдромом (в 30% случаев), представлен классами ВН II–III. На первый план выступают экстраренальные проявления основного заболевания – поражение кожи, суставов, легких, серозных оболочек и др. При этом протеинурия не превышает 2–3 г/сутки, отмечается стойкая гематурия (как критерий активности ВН); артериальная гипертензия определяется у половины больных;

г) волчаночный нефрит с минимальным мочевым синдромом (частота в пределах 10–15%), характерен для классов ВН I–II. Протеинурия носит субклинический характер, не превышая 0,5 г/сутки, как правило, без гематурии, артериальной гипертензии, при нормальной функции почек. Тактику ведения подобного контингента пациентов определяют внепочечные симптомы СКВ.

Кроме ВН, возможны следующие клинико-морфологические варианты повреждения почек, свойственные системной красной волчанке:

- почечный васкулит;
- нефропатия, ассоциированная с вторичным антифосфолипидным синдромом;
- тромбоз почечных артерий;
- острые и хронические лекарственные тубулопатии;
- вторичный АА-амилоидоз.

Почечный васкулит

Возникает редко, характеризуется диффузными некротическими повреждениями мелких сосудов почек с развитием артериолита.

Тяжелым жизнеугрожающим осложнением является злокачественная АГ с высоким и стойким диастолическим АД, некротическим поражением сосудов сетчатки, острой левожелудочковой недостаточностью и отеком легких, энцефалопатией. Одновременно может формироваться острое повреждение почек.

Нефропатия, ассоциированная с вторичным антифосфолипидным синдромом

При ее сочетании с картиной ВН свойственно возникновение синдрома БППН на фоне высокой иммунологической активности. Как правило, нарастание почечной дисфункции сопровождается появлением тяжелой артериальной гипертензии, нефротического синдрома. В ряде случаев нефропатия преобладает в клинической картине без морфологических проявлений ВН.

Тромбоз почечных артерий

Максимальный риск тромботических осложнений при СКВ связан с длительным течением нефротического синдрома, а также с формированием вторичного АФЛ-синдрома. Поражение почечных артерий приводит к немедленному развитию ОПП с неэффективностью как консервативной, так и диализной терапии.

Лекарственные тубулопатии

Длительная базисная терапия цитостатиками, использование пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов при артралгиях, миалгиях могут приводить к возникновению острого ТИН. В ряде случаев развивается ОПП, требующее иногда проведения заместительной почечной терапии.

Возможно также постепенное формирование хронического лекарственного ТИН с ранним снижением концентрационной, а затем и суммарной функций почек, анемическим синдромом, артериальной гипертензией.

Вторичный АА-амилоидоз

Доля АА-амилоидоза в структуре заболеваний почек достигает 2-3%. Возникает в ходе длительного течения СКВ с периодами высокой активности процесса. Манифестирует постепенным нарастанием протеинурии (без гематурии и лейкоцитурии), достигающей со временем уровня нефротического синдрома; в 15–20% случаев появляется АГ. Исходом является формирование почечной недостаточности.

Диагностика ВН

Картина мочевого синдрома и, прежде всего, протеинурия часто служат первыми проявлениями дебюта ВН. При этом протеинурия более 0,5 г/сутки входит в структуру диагностических критериев СКВ. Показателями активности могут быть эритроцитарные цилиндры, суточная потеря белка (менее 0,5 г – более 3,5 г); снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин.

На ранней стадии нефрита фиксируются лабораторные проявления нарушенной концентрационной функции почек: гипо-изостенурия, никтурия, тенденция к полиурии в пробе Зимницкого. В общем анализе крови характерны высокая СОЭ, анемия (в ряде случаев гемолитическая), лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения.

Специфичными для ВН, как и для СКВ в целом, следует считать определение антинуклеарных антител (выявляются у 95% больных); антител к двуспиральной ДНК – АНА (от 50 до 90% больных), снижение уровня С3- и С4-фракций комплемента. Кроме того, высокоинформативно определение антител к Sm-, Ro-антигенам. Наличие антител к кардиолипину и волчаночному антикоагулянту может свидетельствовать о развитии антифосфолипидного синдрома. Клиническое значение так называемых LE-клеток, циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора в настоящее время невелико.

Наличие ВН верифицируется в ходе нефробиопсии, которая, при отсутствии противопоказаний, должна выполняться всем пациентам с СКФ при появлении признаков активного ГН.

Показания к нефробиопсии:

- наличие протеинурии 0,5 г/сутки и более; снижение СКФ (без других причин) у пациента с СКВ;
- необходимость дифференциальной диагностики с первичным хроническим ГН;
- появление быстро прогрессирующей ПН и резкое нарастание уровня протеинурии;
- подозрение на смену морфологического класса ВН (с переходом в более высокий класс);
- формирование резистентности к проводимой терапии;
- отсутствие полной ремиссии после 12-месячной базисной терапии.

Важнейшим диагностическим критерием тромбоза почечных артерий, а также острого ТИН любой этиологии служит быстрое развитие ОПП, которое при острой тубулопатии (в отличие от тромбоза) в большинстве случаев носит неолигурический характер.

Выявление АА-амилоидоза почек базируется на особенностях мочевого синдрома; клинико-лабораторных критериях нефротического синдрома (в том числе потеря белка с мочой, превышающая 10 г/сутки). Морфологически амилоидоз подтверждается при биопсии слизистой оболочки полости рта, кишки; нефробиопсии.

Лечение ВН

Немедикаментозное лечение включает диету с ограничением соли, животных белков, жиров; прекращение курения, контроль массы тела, исключение ультрафиолетового облучения.

Для снижения кардиоваскулярных рисков требуется модификация образа жизни, коррекция гипер-дислипидемии. Уменьшение риска инфекционных заболеваний достигается скринингом HCV-, HBV-, ВИЧ-инфекции; вакцинацией (против гриппа и др.). Для предупреждения остеопороза применяются препараты кальция, витамин D.

Базисная терапия

Класс I, класс II ВН:

– наличие протеинурии менее 0,5 г/сутки – лечение внепочечных проявлений; более высокая ПУ – назначаются ингибиторы АПФ, БРА;

– нефротический синдром – высокие дозы ГКС не дольше 16 недель; снижение дозы через 2 недели после достижения полной ремиссии (маркеры: протеинурия менее 0,3 г/сутки, стабильный креатинин сыворотки крови, альбумин крови более 35 г/л); возможные комбинации с другими иммуносупрессорами.

Классы III-IV активного ВН:

а) инициальная терапия:

– короткий курс пульс-терапии метилпреднизолона в дозах 0,25-0,5 г/сутки; далее – преднизолон 1 мг/кг/сутки; при наличии положительной динамики проводится снижение дозы ГКС;

– вариант инициальной терапии – пульс-терапия циклофосфаном; при исходной СКФ не ниже 45 мл/мин. возможно сочетание циклоспорина А, ММФ и ГКС длительностью до года;

– вариант – моноклональные антитела: белимуаб, при обострениях – ритуксимаб;

б) поддерживающая терапия:

– снижение ГКС до наименьшей дозы; отмена при сохранении ремиссии до 12 месяцев и более;

– исходная схема – микофенолаты (ММФ) 750–1000 мг дважды в день;

– вариант – циклоспорин А или мизорибин.

Суммарная длительность инициальной и поддерживающей терапии составляет не менее 36 месяцев (при наличии пролиферативного волчаночного нефрита).

Класс V ВН:

– низкая протеинурия – ингибиторы АПФ, БРА, лечение ДЛП, отеков, тромбозов; гидроксихлорохин; иммуносупрессия выполняется по внепочечным показаниям;

– нефротический синдром – ингибиторы АПФ, БРА, контроль АД;

– иммуносупрессия – ГКС в сочетании с ММФ; варианты – циклофосфамид, или циклоспорин А, или ритуксимаб; показана также при росте протеинурии, отеков, наличии тромбозов.

Класс VI ВН:

– решение вопроса о начале заместительной почечной терапии, выполнении трансплантации почки;

– ГКС и иммуносупрессоры применяются только при внепочечных проявлениях СКВ.

Всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний назначается гидроксихлорохин.

Оценка ответа на терапию ВН

а) полный ответ: снижение протеинурии до 0,5 г/сутки; колебания скорости клубочковой фильтрации на 10–15% от исходной в течение 6-12 месяцев от начала терапии;

б) частичный ответ: снижение протеинурии на 50% и более и до 3,0 г/сутки; колебания СКФ 10-15% от исходной в течение 6-12 месяцев от начала терапии;

в) неудовлетворительный ответ: уточнить кратность иммуносупрессоров; выполнить повторную нефробиопсию; реализовать альтернативные схемы терапии (ММФ, циклоспорин А, ритуксимаб, продление курса пульс-терапии циклофосфана).

Лечение обострений ВН

Применить исходную эффективную схему иммуносупрессии или альтернативную схему с включением препаратов первой линии.

Лечение ВН при почечной недостаточности

Использование хронического гемодиализа или программного амбулаторного перитонеального диализа. Результаты трансплантации почки – лучше, чем при длительном диализе.

Вторичный АФЛС, осложняющий течение ВН, требует назначения низкомолекулярных гепаринов (особенно при снижении альбумина менее 20 г/л; варфарин не показан), в сочетании с плазмаферезом и введением свежезамороженной плазмы.

Возможность торможения прогрессирования вторичного АА-амилоидоза, в основном, зависит от адекватной базисной терапии ВН. На этапе терминальной ПН основу лечения составляет заместительная почечная терапия, при этом выживаемость пациентов на 50-70% ниже, чем в общей группе диализных больных. Частота рецидива амилоидоза в трансплантате не превышает 20%.

Прогноз ВН

Во многом обусловлен динамикой и исходом поражения почек.

Факторы риска неблагоприятных исходов:

- дебют заболевания в подростковом возрасте; мужской пол;
- острое течение; высокая активность;
- развитие ВН в первые 3-6 месяцев от дебюта системной красной волчанки;
- прогрессирующая почечная недостаточность; тромбоцитопения;
- поражение центральной нервной системы; инфекции, атеросклероз сосудов (ИБС, ИБП);
- наличие более двух необратимых органных поражений;
- беременность.

Основные факторы неблагоприятного почечного прогноза:

- начало заболевания в возрасте до 20 лет;
- повышение креатинина в дебюте заболевания;
- острое течение и значимая активность заболевания (артериальная гипертензия; нефротический синдром или высокая протеинурия);
- выраженная ангиопатия, в частности, наличие антифосфолипидного синдрома;
- запоздалое начало иммуносупрессии; наличие и характер обострений;

– выявление морфологических классов волчаночного нефрита – III, IV, VI;

– интерстициальный фиброз, атрофия канальцев.

Оптимальная оценка долговременного почечного прогноза проводится с определением наличия адекватного ответа на базисную терапию через год после начала иммуносупрессии (по уровню протеинурии и креатинина сыворотки).

Основные причины смерти при волчаночном нефрите: в начальный период заболевания – инфекции, в частности, сепсис; цереброваскулярные осложнения; на более поздних стадиях – проявления атеросклеротического поражения сосудов (ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболии).

Системные васкулиты с поражением почек

Определение

Группа заболеваний, в основе которых лежит иммунное воспаление кровеносных сосудов.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (АНЦА-СВ)

Определение

Группа системных васкулитов, патогенетически связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА).

Характеризуются хроническим олигоиммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек; наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и моноцитов.

Эпидемиология АНЦА-СВ

Распространенность АНЦА-СВ для Европы достигает 10–20 случаев на 1 млн населения. В группу наиболее актуальных АНЦА-васкулитов включаются: микроскопический полиартериит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (Вегенера – ГПА), синдром Черджа – Стросс (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом). Как правило, болеют лица среднего и пожилого возрастов.

Клинико-морфологическая характеристика АНЦА-СВ

К общим проявлениям для всех вариантов АНЦА-СВ относятся признаки некротических повреждений стенки мелких и, в ряде случаев, средних сосудов.

Микроскопический полиангиит (МПА): некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляров, артериол, венул), в ряде случаев с поражением артерий мелкого и среднего калибра. Характерно развитие некротизирующего ГН, иногда в сочетании с геморрагическим альвеолитом.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) – ГПА: некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов (артерии, капилляры, артериолы, венулы); отличается частым возникновением тяжелого гломерулонефрита.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – ЭГПА (синдром Черджа-Стросс): эозинофильное гранулематозное воспаление с поражением респираторного тракта и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, гломерулонефритом; характерно сочетание с бронхиальной астмой и высокой эозинофилией.

Патогенез АНЦА-ГН

Характерно появление цитоплазматических антигенов под воздействием ряда цитокинов (ФНО-альфа и др.). Образующиеся аутоантитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, возникающие с участием В-системы иммунитета, стимулируют клетки и приводят к высвобождению цитокинов, перекисей свободных радикалов, лизосомальных протеаз.

В клетках происходят дегрануляция и «метаболический взрыв». Следствием являются процессы повреждения эндотелия сосудов с их некрозом, дальнейшей ишемизацией и деструкцией тканей, пролиферацией Т-лимфоцитов. Не исключается участие в генезе васкулита комплементарных белков с измененной генной структурой в качестве аутоантигенов, что также может приводить к синтезу АНЦА.

Некротическое повреждение капилляров почечных клубочков с разрывом капиллярных петель ведет к образованию экстракапиллярных клеточных полулуний, которые, при отсутствии адекватной терапии, быстро и полностью склерозируются, приводя к гибели клубочков.

Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН являются фибриноидный некроз капилляров клубочков и артериол, экст-

**Морфологическая характеристика
АНЦА-гломерулонефритов**

Гломерулярные изменения	
Активные	Хронические
Мезангиальная пролиферация	Склеротические
Эндокапиллярная гиперклеточность	Глобальный склероз
Некроз капиллярных петель	Сегментарный склероз
Формирование клеточных, клеточно-фиброзных полулуний	Фиброзные полулуния
Разрывы капсулы Шумлянского-Боумана	Коллапс капиллярных петель Синехии капсулы и ГБМ
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные	Хронические
Тубулит	Атрофия канальцев Интерстициальный фиброз
Разрушение БМ канальцев	
Клеточная инфильтрация интерстиция	
Гранулематозные изменения	
Перитубулярный капиллярит	
Сосудистые изменения	
Активные	Хронические
Некротизирующие	Артериосклероз
Эндартериит	
Клеточная инфильтрация	
Тромбоз	
Гранулематозные повреждения	

ракапиллярная пролиферация с клеточными и/или фиброзно-клеточными полулуниями при отсутствии иммунных депозитов в тканях почек. Выражены также интерстициальные и сосудистые изменения.

Для АНЦА-гломерулонефрита типично одновременное присутствие в биоптате полулуний разной степени эволюции: клеточных, клеточно-фиброзных и фиброзных.

Клинические варианты АНЦА-ГН

Наиболее характерным является БПГН с дебютным острым нефритическим синдромом; последующим возможным присоединением нефротического и ряда других клинико-лабораторных синдромов. Пациенты с олигоиммунным АНЦА-БПГН составляют более 50% всех случаев быстро прогрессирующих гломерулонефритов.

Для АНЦА-ГН с относительно доброкачественным течением, в частности, при синдроме Черджа–Стросс, развивающимся в 20–45% случаев, часто наблюдается мочево́й синдром в виде бессимптомной протеинурии и микрогематурии; в ряде случаев формируется «мягкая» артериальная гипертензия.

Особенности клинической картины АНЦА-ГН

а) Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Через несколько месяцев (а иногда и в дебюте) возникают признаки тяжелого высоко активного АНЦА-ГН (до 80% случаев), из них значительная часть (3/4 случаев) сопровождается синдромом быстро прогрессирующей ПН, острым нефритическим синдромом, ранней анемией; нарастающей полиорганностью. Мочево́й синдром представлен значимой ПУ, не всегда достигающей нефротического уровня, а также микрогематурией. Наблюдаются быстрое падение СКФ, исход в терминальную ПН и начало ЗПТ (в 40% случаев).

б) Микроскопический полиартериит

Поражение почек – основа клинической картины, характерно у 90% больных; возникает рано, в большинстве случаев представлено тяжелым БПГН, с появлением полулуний более чем в 60% клубочков. ПУ быстро прогрессирует до нефротического уровня, в сочетании с гематурией; АГ развивается редко. Как правило, большинство пациентов достигает уровня терминальной ПН.

в) Синдром Черджа–Стросс

В отличие от других вариантов АНЦА-ГН, типична длительная продрома (до 30 лет) с проявлениями аллергического ринита, синдрома гиперреактивности бронхов, дебюта бронхиальной астмы. Фаза эозинофилии связана с развитием пневмоний, гастроэнтерита, эозинофилии в периферической крови более 10% (иногда до 80% от общего числа лейкоцитов).

Фаза системного васкулита представлена поражением почек (до 45% случаев) в виде АНЦА-ГН (чаще у женщин в возрасте 35–45 лет),

редко – в форме некротизирующего быстро прогрессирующего ГН. В клинической картине более характерен мочево́й синдром с умеренной протеинурией, гематурией и доброкачественным течением; терминальная почечная недостаточность формируется медленно, наблюдается менее чем у 45% больных.

На фоне проведения базисной терапии АНЦА-васкулитов (в частности, длительного – до года и более – лечения циклофосфаном, метотрексатом, микофенолатами и другими нефротоксичными средствами) возможно развитие острых и хронических тубулопатий в рамках вариантов медикаментозного тубулоинтерстициального нефрита.

Диагностические критерии АНЦА-СВ

а) Гранулематоз с полиангиитом:

- воспаление носа и полости рта, язвы, гнойно-кровянистые выделения из носа;
- изменения в легких при рентгенографии: узелки, инфильтраты или полости в легких;
- исследование 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 двух и более критериев позволяет установить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

б) Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Стросс):

- бронхиальная астма (затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе);
- эозинофилия (свыше 10% общего количества лейкоцитов; в ряде случаев до 85%);
- моно- и полинейропатия (по типу «перчаток и чулок»);
- мигрирующие 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 четырех и более критериев позволяет установить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

в) *Микроскопический полиартериит*: классификационные критерии не разработаны.

Диагностика АНЦА-ГН

Лабораторные методы:

– поиск АНЦА в сыворотке крови с определением специфичности к протеиназе-3 или миелопероксидазе: для гранулематоза Вегенера характерны (более 90%) антитела к протеиназе-3: при синдроме Черджа–Стросс в 70% случаев находят антитела к миелопероксидазе; при микроскопическом полиартериите оба типа антител выявляют с одинаковой частотой (50%/50%);

– в общем анализе крови: высокая скорость оседания эритроцитов, анемия хронического воспаления, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз; для синдрома Черджа–Стросс – эозинофилия более 10% общего количества лейкоцитов;

– в общем анализе мочи – значимая протеинурия, иногда достигающая нефротического уровня, выраженная гематурия/микрогематурия, эритроцитарные цилиндры;

– в биохимическом анализе крови: снижение общего белка и альбумина, рост креатинина и мочевины, калия, мочевой кислоты; гипер- и дислипидемия; снижение расчетной СКФ;

– рост уровня С-реактивного белка, соответствующий активности болезни.

Ключевым методом служат морфологическое исследование почек; гистология биоптатов слизистой носа, кожи, ткани легкого.

Лечение АНЦА-ГН

Учитывая сходство механизмов патогенеза, морфологических изменений в почках, клинической картины, характера течения и прогноза, в настоящее время АНЦА-СВ рассматриваются как единое патологическое состояние. Традиционный нозологический подход в лечении признан, в основном, нецелесообразным.

Критериями выбора тактики лечения АНЦА-ГН являются тяжесть заболевания, степень риска прогрессирования почечной недостаточности и развития других осложнений (поражения органа зрения, центральной нервной системы, легочного кровотечения и др.). Решение о выборе или изменении схемы лечения должно опираться на комплексное клиническое исследование, а не на результаты определения антител к цитоплазме нейтрофилов.

1. Индукционная терапия

Назначается всем пациентам в дебюте АНЦА-ГН или при развитии рецидива.

При наличии типичной клиники, положительных тестах на АНЦА следует начинать ургентную терапию, не дожидаясь выполнения или результатов нефробиопсии. Циклофосфамид (в сочетании с ГКС) служит препаратом выбора при гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите, тяжелых формах синдрома Черджа–Стросс.

а) АНЦА-ГН без поражения жизненно важных органов:

- циклофосфамид внутрь до 3 мг/кг/сутки (эффект пульс-терапии циклофосфаном не доказан); в сочетании с пульс-терапией ГКС, далее – преднизолон внутрь 1 мг/кг/сутки до 6 месяцев;
- или комбинация ритуксимаба и ГКС;
- эффект ММФ не доказан.

Лечение циклофосфамидом продолжается до 3 месяцев и более (при сохранении активности). Доза циклофосфамида пациентам старше 55 лет – не более 2 мг/кг/сутки. Ритуксимаб показан при рецидивах, наличии антител к протеиназе-3; ослабленным, пожилым пациентам; детям и подросткам.

б) При АНЦА-гломерулонефрите с поражением жизненно важных органов, угрожающих состояниях, при креатинине более 500 мкмоль/л:

- те же схемы иммуносупрессии, в частности, в виде пульс-терапии;
- дополнительно следует использовать плазмаферез в режиме плазмообмена, при быстром росте креатинина, диффузном альвеолярном кровотечении с гипоксией, пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии.

в) При рефрактерном течении:

- увеличение дозы ГКС (внутри или в/в) в сочетании с ритуксимабом (если до этого пациент получал циклофосфамид) или циклофосфамидом (если до этого получал ритуксимаб);
- дополнить терапию плазмообменом (до исчезновения антител в крови).

Иммуносупрессивная терапия не показана следующим категориям пациентов:

- диализзависимым в дебюте заболевания;
- при выявлении 100% клубочков с полулуниями;
- при наличии глобального гломерулосклероза с поражением более 50% клубочков;
- при отсутствии признаков легочного кровотечения.

2. Поддерживающая терапия

- постепенное снижение дозы ГКС (до 20–10 мг/сутки);
- замена базисных иммуносупрессоров на азатиоприн (1-2 мг/кг/сутки);
- или продолжение курса ритуксимаба со снижением дозы глюкокортикостероидов.

При сохранении ремиссии далее целесообразны отмена ритуксимаба, снижение дозы азатиоприна.

Длительность поддерживающей терапии:

- ритуксимаб (в дозе 500–1000 мг) – до 16–18 месяцев;
- азатиоприн (в дозе 1,5–2,0 мг/кг/сутки) – в течение года;
- при их непереносимости – ММФ (в дозе 2000 мг/сутки) – 2 года.

Рекомендации:

– после индукционной терапии циклофосфамидом используется азатиоприн в сочетании с низкой дозой ГКС или монотерапия ритуксимабом;

– после индукционной терапии ритуксимабом – азатиоприн с низкой дозой ГКС (от 18 месяцев до 4 лет ремиссии) или ритуксимаб в поддерживающей дозе (до 18 месяцев ремиссии);

– ритуксимаб лучше для поддерживающей терапии: при обострении, наличии АНЦА к протеиназе-3, аллергии на азатиоприн, для ослабленных пациентов пожилого возраста;

– азатиоприн лучше для поддерживающей терапии: при исходном уровне IgG менее 300 мг/дл, наличии НВs Ag, ограничении доступности ритуксимаба;

– пациентам, остающимся диализзависимыми и не имеющими внепочечных проявлений заболевания, поддерживающая терапия не проводится.

Трансплантация почки:

– проведение на стадии терминальной ПН ограничивается высоким риском присоединения инфекций на фоне истощения резерва костномозгового кроветворения;

- выполняется при наличии полной ремиссии в течение шести месяцев и более; при повышении уровня антител к цитоплазме нейтрофилов не следует откладывать пересадку;
- частота рецидивов в посттрансплантационном периоде – 15–20%.

Прогноз АНЦА-ГН

Течение и исходы АНЦА-СВ во многом зависят от тяжести вторичных поражений почек; эффективности базисной терапии гломерулонефрита. За первые пять лет течения АНЦА-СВ снижение функции почек выявляется у 75% пациентов.

Факторы благоприятного прогноза АНЦА-ГН:

- нормализация функции почек на фоне лечения;
- минимальная частота или отсутствие рецидивов;
- отсутствие эпизодов лейкопении при терапии цитостатиками.

Предикторы неблагоприятного прогноза в общей группе:

- возраст старше 60 лет;
- креатинин сыворотки крови более 150 мкмоль/л на момент установления диагноза;
- наличие антител к протеиназе-3 (с-ANCA);
- полулуния более чем в 80% клубочков при нефробиопсии;
- диффузный фиброз интерстиция.

Предикторы прогрессирования почечной дисфункции:

- пожилой возраст пациентов;
- рост креатинина крови в дебюте, олигурия;
- наличие полулуний в нефробиоптате более чем в 50% клубочков;
- диффузный фиброз интерстиция.

До 10% случаев АНЦА-гломерулонефрита рефрактерны к стандартной базисной терапии, что требует альтернативных и индивидуализированных подходов в лечебной тактике.

Среди пациентов с МПА прогноз зависит от тяжести ГН; 5-летняя общая выживаемость в среднем составляет 45%. Основные причины летальных исходов: массивные легочные кровотечения, инфекционные осложнения базисной терапии, опухоли.

При ГПА Вегенера 5-летняя общая выживаемость – до 75%. Факторы риска летального исхода: АНЦА-ГН, мужской пол, возраст старше 65 лет, наличие легочных кровотечений. Основные

причины неблагоприятных исходов: инфекции (пневмоцистная пневмония в 35% случаев); легочные кровотечения, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистые и уремические осложнения.

В отличие от первых двух вариантов АНЦА-СВ (МПА, ГПА), при синдроме Черджа–Стросс 5-летняя общая выживаемость составляет 80%; 10-летняя – 75%. Прогноз зависит от темпов прогрессирования гломерулонефрита, выраженности дыхательной недостаточности и полинейропатии.

IgA-ваккулит (пурпура Шенляйна–Геноха)

Определение

Системный васкулит с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы). Характеризуется отложением в стенках микрососудов различных органов и тканей иммунных депозитов, состоящих, в основном, из иммуноглобулина А и С3-фракции комплемента.

Клинические проявления: кожная пурпура, поражение почек, суставов, желудочно-кишечного тракта; в отдельных случаях вовлекаются сердце, легкие, ЦНС.

Эпидемиология IgA-ваккулита

Частота IgA-ваккулита составляет до 20 случаев на 100 тысяч населения в год. У взрослых мужчин в возрасте до 30 лет частота снижается до 1-2 случаев, обычно заболевание проявляется после острой бактериальной или вирусной инфекции респираторного или желудочно-кишечного трактов. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой.

Почки поражаются в 45–85% случаев IgA-ваккулита; возникший гломерулонефрит составляет до 2% всех заболеваний клубочков в общей популяции. Рецидив в трансплантате наблюдается у пациентов с ГН при IgA-ваккулите в 35–50% случаев, при этом в 10% – с полной потерей функции пересаженной почки.

Этиология IgA-ваккулита

Предшествуют развитию пурпуры в 40–80% случаев: бета-гемолитический стрептококк группы А, хламидии, микопlasма, вирусы гепатита В, С, цитомегаловирусы и др. Играют роль также травмы, вакцинация.

Патогенез IgA-вакулита

Факторы риска: бактериальные и вирусные инфекции дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта; лекарственные и пищевые аллергены; вакцинации, переохлаждения; алкоголь, в том числе некрепкие напитки.

В развитии IgA-вакулита мелких сосудов ведущую роль играют изменения нормальной структуры молекулы IgA, вызванные нарушением метаболизма иммуноглобулина А с неполным гликозилированием и полимеризацией. В последующем происходит формирование иммунных комплексов; отложение депозитов иммуноглобулина А и фракций комплемента в артериолах, капиллярах и венах различных органов.

Патогенез ГН при IgA-вакулите

Появление аномальных антигенов (измененных иммуноглобулинов А) вызывает синтез аутоантител класса IgG с образованием нефритогенных иммунных комплексов IgA1–IgG, длительно циркулирующих в системном кровотоке за счет снижения их клиренса. Указанные комплексы, имеющие повышенное сродство к мезангиальным клеткам, депонируются в тканях почечных клубочков.

Другим важным аспектом патогенеза является активация системы комплемента с включением С3- и других фракций в состав иммунных депозитов. Возможна также патогенетическая роль дисбаланса Т-системы иммунитета с ростом продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ 4-6, 8, 10), вызывающих, в частности, повреждение тканей почек, пролиферацию мезангия в клубочках.

Морфология ГН при IgA-вакулите

Морфологическая классификация ГН при IgA-вакулите

1 стадия

Отсутствие изменений или редкие очаги мезангиальной пролиферации в клубочках.

2 стадия

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, сегментарная мезангиальная пролиферация или склероз менее чем в 50% клубочков, редкие синехии между капиллярами и капсулой, либо сегментарные полулуния.

3 стадия

Фокальный сегментарный гломерулонефрит, умеренная диффузная мезангиальная пролиферация с фокальными и сегментарными вариациями; могут быть единичные синехии между капиллярами и капсулой и полулуния; умеренные тубулоинтерстициальные изменения.

4 стадия

Диффузный пролиферативный гломерулонефрит, выраженная диффузная мезангиальная пролиферация, синехии и полулуния менее чем в 50% клубочков, канальцевая атрофия и интерстициальная инфильтрация.

5 стадия

Признаки 4-й стадии в сочетании с полулуниями более чем в 50% клубочков.

Клинико-морфологические варианты ГН при IgA-васкулите

а) ГН, ассоциированный с IgA-васкулитом

Как правило, имеет морфологическую картину IgA-нефропатии. При световой микроскопии характерны мезангиальная пролиферация, расширение внеклеточного матрикса; клеточная инфильтрация. В канальцах наблюдаются отек и инфильтрация клетками-мигрантами ткани интерстиция с очаговым фиброзом. На поздних стадиях заболевания в ряде случаев формируются диффузный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, ангиосклероз.

Иммунофлуоресцентная микроскопия (ИФМ) – основа диагностики; определяется наличие депозитов IgA, иногда в сочетании с IgG, преимущественно в мезангии. В большинстве случаев обнаруживаются депозиты C3-, реже C2-, C4-, C1q-фракции комплемента, в ряде случаев – депозиты фибриногена.

б) Вторичный иммунокомплексный МБПГН

Характеризуется пролиферацией мезангия, клеточной инфильтрацией нейтрофилами, моноцитами; утолщением и двухконтурностью ГБМ. При ИФМ выявляются депозиты IgM, IgG, C3-фракции комплемента на базальной мембране клубочков (под эндотелием и субэпителиально) и в мезангии. Электронная микроскопия: в ряде случаев на фоне значимой протеинурии определяется деструкция малых ножек подоцитов.

в) Иммунокомплексный БПГН

Манифестирует морфологической картиной гломерулита с экстра- или интракапиллярной пролиферацией, сегментарным некрозом и тромбозом капилляров клубочков; разрывами базальной мембраны и/или капсулы Шумлянско-Боумена с образованием полудуний, синехий капилляров с капсулой.

На ИФМ: типичны отложения иммунных депозитов IgG, реже IgM; С3-фракции комплемента под эндотелием и эпителием гломерулярной базальной мембраны; инфильтрация клубочков и интерстиция моноцитами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами.

Клиника ГН при IgA-васкулите

Представлена развитием гломерулонефрита с широким спектром проявлений: от изолированного мочевого синдрома, наблюдаемого обычно при IgA-нефропатии, до картины быстро прогрессирующего ГН с полисиндромностью и нарастающей почечной дисфункцией.

Гематурия (часто в сочетании с протеинурией) фиксируется у большинства пациентов, при этом макрогематурия отмечается в 1/3 случаев; обычно наблюдается в дебюте заболевания. Протеинурия не превышает 1,0 г/сутки, в отдельных случаях достигает нефротического уровня. Прогрессирование почечной недостаточности встречается преимущественно у взрослых пациентов.

Возникновение вторичного МБПГН сопровождается в дебюте острым нефритическим синдромом (в 30%), НС (в 40–50%); изолированным мочевым синдромом (в 30%). На этапе развернутой клинической картины на первый план выходит нефротический синдром (в 70%), артериальная гипертензия выявляется практически у большинства взрослых пациентов.

По мере нарастания фиброза интерстиция появляется анемия, снижается скорость клубочковой фильтрации и нарушаются функции канальцев, в первую очередь, способность к концентрации. Развитие быстро прогрессирующего ГН в дебюте характеризуется острым нефритическим синдромом в сочетании с синдромом быстро прогрессирующей ПН.

В дальнейшем характерной чертой клинической картины становится полисиндромность, часто возникают кардиоваскулярные и уремические осложнения, становящиеся основной причиной леталь-

ных исходов. При своевременной адекватной терапии возможно достижение ремиссий в 80% случаев.

Диагностика ГН при IgA- васкулите

При обследовании пациентов диагностически значимы ОРЗ в дебюте заболевания, возраст менее 20 лет, аллергические реакции, вакцинации, диффузные боли в животе после еды, пальпируемая кожная пурпура.

Определяются значимая протеинурия и гематурия/макрогематурия в анализе мочи, признаки гипоизостенурии. В анализе крови: высокие СОЭ, СРБ, лейкоцитоз, тромбоцитоз с последующей тромбоцитопенией, ранняя анемия.

Проводятся: определение ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, АНЦА, анти-Ro (SS-A), антител к кардиолипину. Диагностика структурных и функциональных изменений в ткани почек (отек, гломерулосклероз и др.) выполняется с помощью УЗИ, КТ, динамической скинтиграфии.

При типичной клинико-лабораторной картине у взрослых показана диагностическая нефробиопсия, в частности, при быстро прогрессирующем ГН, протеинурии свыше 1,0 г/сутки, падении скорости клубочковой фильтрации.

Лечение поражения почек при IgA- васкулите

Диета с ограничением соли до 3 г/сутки и жидкости (с превышением диуреза не более чем на 200 мл/сутки). Ограничение белка до 0,6 г/кг/сутки при снижении СКФ менее 60 мл/мин. сохраняется не дольше 2-4 недель. Гипоаллергенная диета с исключением шоколада, кофе, цитрусовых, газированных цветных напитков, всех красных овощей и фруктов. Не используются продукты с указанием в анамнезе на развитие к ним аллергических реакций. При наличии абдоминального синдрома целесообразна противоязвенная диета.

Отбор пациентов для патогенетической терапии проводится в соответствии со степенью риска прогрессирования почечной недостаточности.

1. IgA- васкулит с клинико-морфологической картиной МезПГН (IgA-нефропатии).

а) При наличии изолированной микрогематурии, сочетания с протеинурией менее 0,5 г/сутки, нормальной СКФ, отсутствии АГ:

лечение не показано; проводятся наблюдение нефролога, контроль функции почек раз в 6 месяцев;

б) персистирование протеинурии до 0,5 г/сутки и выше: проводится нефропротективная терапия (ингибиторы АПФ, БРА, статины).

в) персистирование протеинурии 0, 75–1,0 г/сутки и более в течение 90 дней и дольше, несмотря на нефропротективную терапию: показана монотерапия преднизолоном 0,5 мг/кг/сутки и более; назначение гастропротекторов, препаратов кальция, витамина D-3;

– противопоказания: СКФ менее 30 мл/мин., индекс массы тела свыше 30 кг/кв. м; HCV-, HBV– инфекции, туберкулез; цирроз печени, активная язва желудочно-кишечного тракта, тяжелый остеопороз;

2. IgA- васкулит с клинико-морфологической картиной иммунокомплексного МБПГН.

Наличие острого нефритического синдрома и /или протеинурия нефротического уровня/НС; или персистирование ПУ более 1,0 г/сутки (несмотря на терапию нефропротекторами первого ряда) и скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин. Проводится пульс-терапия ГКС до 1000 мг/сутки 3 дня, далее – преднизолон внутрь 1 мг/кг/сутки не дольше 16 недель; снижение дозы через 2 недели после достижения ремиссии (критерии: протеинурия менее 0,3 г/сутки, стабильный креатинин сыворотки крови, альбумин выше 35 г/л).

3. IgA- васкулит с клинико-морфологической картиной иммунокомплексного БПГН.

Проводится пульс-терапия метилпреднизолоном до 1000 ежедневно три дня, с переходом на прием преднизолона внутрь по 1 мг/кг/сутки (до 60 мг) в сочетании с пульс-терапией циклофосфаном 500 мг/сутки раз в две недели, или прием циклофосфамида внутрь 2 мг/кг/сутки (вариант – ММФ 3,0 г/сутки до 6 месяцев); курс плазмафереза 10–14 сеансов. Возможно применение человеческого нормального иммуноглобулина. При неэффективности иммуносупрессивной терапии есть данные о позитивных результатах монотерапии ритуксимабом. Не рекомендуется использовать ГКС для предупреждения ГН при IgA- васкулите.

Прогноз ГН при IgA-ваккулите

В течение первого года заболевания поражение почек считается доброкачественным; однако отдаленный прогноз менее благоприятен. Риск прогрессирования гломерулонефрита с развитием ПН у взрослых может достигать 30–50%.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- сочетание ОНС и НС в дебюте заболевания;
- неэффективный контроль артериальной гипертензии в дебюте и в течение заболевания;
- выраженная протеинурия более 1,0 г/сутки или нефротический синдром в дебюте;
- снижение скорости клубочковой фильтрации, рост креатинина в дебюте или в течение заболевания;
- наличие в биоптате почек более 50% клубочков с полулуниями.

Сочетание НС, артериальной гипертензии и снижения функции почек в дебюте заболевания приводит к формированию выраженной ПН у 40% пациентов. IgA-ваккулит с поражением почек на этапе терминальной ПН служит причиной начала заместительной почечной терапии у взрослых в 25% случаев.

Узелковый полиартериит (УПА)

Определение

УПА: системный некротизирующий васкулит с с очаговым воспалением артерий среднего и мелкого калибра с последующим вовлечением в патологический процесс органов и систем. Характеризуется образованием аневризм с их разрывами и кровотечением; тромбозами сосудов, инфарктом пораженных органов и тканей. Первое описание УПА представлено А. Куссмаулем (1866).

Эпидемиология УПА

Частота (данные США) составляет от 4,6 до 77 случаев на 1 миллион в общей популяции, гиперэндемичной по НВV-инфекции (эскимосы Аляски); преимущественно болеют мужчины, в соотношении с женщинами 2:1. Пик заболеваемости приходится на средний возраст 46–50 лет. Частота поражения сосудов почек при УПА составляет 60–80% случаев; при этом не вовлекаются артериолы, капилляры и венулы. В США и Европе гломерулопатии при УПА с

HBV-инфекцией составляют 5% всех заболеваний клубочков; в то же время в Южной Корее этот показатель достигает 70%.

Патогенез УПА

УПА возникает за счет формирования иммунокомплексного пути развития с образованием ЦИК, фиксирующихся на сосудистой стенке; активацией системы комплемента и хемотаксисом нейтрофилов. Основной мишенью служат все слои сосудов среднего и мелкого калибра с развитием фибриноидного некроза. В клеточных реакциях поражения сосудов участвуют макрофаги, Т-лимфоциты; возможна роль антител к фосфолипидам.

Следующий этап – генерализованная ангиопатия (без вовлечения микроциркуляторного русла), тромбообразование, ишемизация органов и тканей, прогрессирующий склероз с функциональной недостаточностью; активация РААС с развитием артериальной гипертензии.

Наиболее патогенны иммунные комплексы, содержащие HBS-антиген и антитела к нему, а также иммуноглобулины и фракции комплемента.

Поражение почек при УПА

Патогенез

Патология почек (наиболее частая причина смерти при УПА) формируется за счет развития некротизирующего панваскулита почечных сосудов среднего и мелкого калибра (междольевые артерии, реже артериолы). Наблюдаются тромбозы, окклюзии сосудов с острым инфарктом почки; при множественных инфарктах в клинике появляется синдром БППН. Образование аневризм опасно разрывом с массивным ретроперитонеальным кровотечением.

Ишемизация ткани почек приводит к АГ, в ряде случаев – в злокачественной форме. Классический вариант УПА с поражением почек завершается формированием гломерулосклероза, без клинико-морфологической картины ГН.

Морфология

Ключевой диагностический признак при морфологическом исследовании – отсутствие поражения артериол, капилляров, венул. Таким образом, имеющаяся ангиопатия на уровне междольевых артерий почек отражает развитие артериита, но без признаков формирования гломерулонефрита. Постепенно развиваются утолщения

внутреннего слоя сосудов с замещением соединительной тканью, запустение клубочков, спадение капилляров, гломерулосклероз. В зоне канальцев определяются дистрофия эпителия, клеточная инфильтрация интерстиция с очаговым и диффузным фиброзом.

В случаях УПА, ассоциированного с HBV-инфекцией, образуются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие антигены HBV и антитела к ним, а также ряд иммуноглобулинов и фракций комплемента.

У взрослых пациентов возникает морфологическая картина вторичного иммунокомплексного МБПГН, реже – IgA-нефропатии. МБПГН имеет признаки 1-го типа: субэндотелиальные депозиты IgM, IgG; C3-фракции комплемента; иногда – IgA; характерны выраженное утолщение, удвоение контура базальной мембраны; массивная инфильтрация клубочков; пролиферация мезангия.

Клиника

Виды нефропатий:

- вторичные гломерулонефриты;
- ишемическая нефропатия;
- острые тромбозы внутрипочечных сосудов; инфаркты почки;
- разрыв аневризмы почечной артерии; паранефральная гематома;
- некротизирующий васкулит внутрипочечных сосудов;
- лекарственные тубулопатии.

а) Вторичный МБПГН взрослых проявляется острым нефритическим, нефротическим синдромами, микрогематурией, артериальной гипертензией (в 70% случаев), снижением СКФ (в 20%). В анамнезе: гемотрансфузии, операции, внутривенная наркомания. Системные проявления: кожная пурпура, артриты, вторичный синдром Шегрена и др. Наблюдается корреляция высокого уровня маркеров HBV и тяжести нефротического синдрома, выраженности гематурии. При наличии НС 10-летняя почечная выживаемость – до 50%.

Вторичная IgA-нефропатия обычно протекает с минимальным мочевым синдромом, эпизодами макрогематурии, длительной сохранностью функции почек. Редкими формами являются быстро прогрессирующий ГН (5-7%), гломерулопатии – БМИ, ФСГС.

б) Частый вариант вторичного повреждения почек – ишемическая нефропатия на фоне медленного сужения просвета сосудов с

их гиалинозом, гломерулосклероза. Характерны артериальная гипертензия, прогрессирующая ПН, анемия.

в) Острый тромбоз внутрипочечных сосудов приводит к возникновению инфаркта, с некрозом участка коркового вещества почки. Лаборатория: макрогематурия, ПУ, рост ферментов и белков острой фазы; снижение СКФ. Тромбоз почечной вены вызывает постепенное формирование нефротического синдрома с массивными отеками, суточной потерей белка более 3,5 г, падением уровня альбумина в крови, снижением СКФ.

В ряде случаев возникают множественные инфаркты с манифестацией синдрома БППН, в 10% случаев – проявлениями ЗАГ, исходом в ОПП. Аналогичная клиничко-лабораторная картина характерна для эпизодов разрыва аневризм почечной артерии.

г) Васкулит почечных сосудов отличается формированием вторичных ГН с клинической картиной острого нефритического, реже – нефротического синдромов, нарастающей АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; возникновением ЗАГ с острой левожелудочковой недостаточностью, ретинопатией, энцефалопатией.

д) Тубулопатии – следствие применения иммуносупрессоров, НПВС и других нефротоксичных препаратов с ростом риска развития ОТИН и клиничко-лабораторной картиной ренального ОПП. Еще одним частым вариантом ОПП является контраст-индуцированная нефропатия, возникающая при рентгеноконтрастных исследованиях сосудов.

Диагностика

Поражение почек при УПА – ключевой диагностический критерий заболевания. Лаборатория: оценка СОЭ, уровня лейкоцитоза, анемии, тромбоцитоза; СПБ, степени гематурии; креатинина, мочевины, калия. Иммунологические тесты: повышение СРБ, антител к кардиолипину; снижение С3, С5-фракций в циркуляции; наличие АНФ, ревматоидного фактора.

Ультразвуковая доплерография выявляет стеноз сосудов у 60% больных. Показаны мониторинг маркеров функции почек, оценка размеров и структуры почек в динамике, повторная УЗ-доплерография почек с анализом скорости кровотока в кортикальном слое паренхимы. Биопсия почек выполняется при синдроме быстро

прогрессирующей ПН, нефротическом синдроме, для выявления некротизирующего васкулита и коррекции базисной терапии.

Лечение поражений почек при УПА (без НВУ-инфекции)

Назначается ранняя нефропротекция иАПФ и/или БРА с учетом риска падения СКФ у пациентов со стенозом ПА и угрозой развития ОПП. Показаны диета с ограничением соли и животного белка. При рефрактерной АГ рекомендуется комбинация иАПФ или БРА, бета-блокаторов, диуретиков и/или БКК. В ходе тяжелого быстро прогрессирующего течения УПА с развитием синдрома БППН и выраженных внепочечных проявлений индукционная терапия включает сочетание пульс-терапии ГКС с циклофосфаном (дозы ЦФ – с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки крови).

При развитии вторичной нефропатии с ростом почечной дисфункции, формированием тяжелой АГ и нефротического синдрома индукционная терапия включает, как правило, сочетание преднизолона в дозе 1 мг/кг/сутки (до 80 мг/сутки) и циклофосамида 1-2 мг/кг/сутки (до 200 мг/сутки); длительность данного этапа – 4-6 месяцев.

Высокая иммунологическая активность васкулита, наряду с органными поражениями, предполагает применение эфферентных методов (плазмаферез, лимфоцитаферез, иммуносорбция). Возможно также использование ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО-альфа. При обнаружении злокачественной АГ комплексное лечение дополняется курсом цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн) длительностью до двух месяцев с переходом на поддерживающую терапию.

Поддерживающая терапия начинается при достижении ремиссии и включает преднизолон внутрь по 5-10 мг, азатиоприн по 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозировок через 12 месяцев. Общая длительность поддерживающей терапии – не менее 24 месяцев.

При стенозе почечных артерий рассматривается возможность хирургического лечения. Показаниями служат: рефрактерный характер артериальной гипертензии, несмотря на адекватную терапию; невозможность продолжения медикаментозной терапии на фоне выраженных побочных эффектов; необходимость замедлить прогрессирующее падение почечной функции.

В настоящее время принято считать, что на фоне оптимальной консервативной терапии отсутствуют реальные преимущества хирургического лечения.

Лечение УПА (при наличии HCV-инфекции)

При выявлении активного HBV возможно специфическое лечение, проводимое инфекционистом при участии нефролога. Показаниями к противовирусной терапии служат: признаки активной вирусной инфекции; креатинин сыворотки менее 300 мкмоль/л; отсутствие прогрессирующего поражения жизненно важных органов (сердца, ЦНС), осложненного абдоминального синдрома. В качестве базисной терапии используются средние дозы преднизолона, повторные сеансы плазмафереза. Высокие дозы цитостатиков не рекомендованы.

Прогноз УПА с поражением почек

Общая пятилетняя выживаемость больных без лечения не превышает 10%; на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии составляет 60–80%. Средняя продолжительность жизни пациентов – свыше 12 лет.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:

- дебют заболевания в возрасте более 50 лет;
- ПУ более 1,0 г/сутки;
- поражение почек с нарастающим падением функции;
- наличие вирусного гепатита;
- поражение ЖКТ; ЦНС; кардиомиопатия.

Наибольшее количество летальных исходов приходится на первый год течения УПА. Основные причины: прогрессирование васкулита при неэффективности лечения, осложнения иммуносупрессивной терапии. В более поздние сроки смертность связана с сердечно-сосудистыми катастрофами (в частности, на фоне ЗАГ), возникновением и прогрессированием терминальной ПН с уремическими осложнениями, желудочно-кишечными кровотечениями.

Системная склеродермия (ССД)

Определение

ССД – полиорганное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с прогрессирующей генерализованной васкулопатией и последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Эпидемиология

Первичная заболеваемость склеродермией составляет от 3 до 20 случаев на 1 млн населения в год; распространенность 30–300 случаев на 1 млн. Женщины в возрасте 30–60 лет заболевают с частотой 4-7:1 по отношению к мужчинам.

Патогенез ССД

Основные механизмы формирования: нарушения иммунитета (активация лимфоцитов с синтезом лимфокинов, образование циркулирующих иммунных комплексов); вазоспастические сосудистые реакции; патология микроциркуляции, избыточная продукция коллагена с ростом фиброобразования.

Характерен высокий уровень аутоантител (к РНК, нейтрофилам, эндотелию, коллагену и др.), что служит фактором нарушения метаболизма соединительной ткани и обмена коллагена. Развивается некротизирующий васкулит с пролиферацией и деструкцией эндотелия мелких артерий (за счет действия цитокинов, антител, циркулирующих протеаз и др.), что приводит к постепенному сужению их просвета и нарастанию ишемии тканей

Клинические формы ССД

1. *Диффузная форма*: острое начало и быстро прогрессирующее течение. В дебюте – генерализованное поражение кожи, лихорадка, артрит, миозит; значительная потеря массы тела. Рано вовлекаются сердце, легкие, почки и ЖКТ. Общая пятилетняя выживаемость составляет 50–60%.

2. *Лимитированная форма*: феномен Рейно; первые признаки поражения кожи (в области кистей, стоп и лица) появляются через 5 лет от дебюта заболевания. Склеротическое поражение внутренних органов выражено умеренно; легочная гипертензия обнаруживается в 6-10% случаев. Течение медленно прогрессирующее, относительно доброкачественное. Общая пятилетняя выживаемость – 85–90%.

3. *Висцеральная форма* («склеродермия без склеродермы»): присутствуют все признаки системного процесса, кроме поражения кожи; в том числе наиболее частые: феномен Рейно, поражение сердца, фиброзирующий процесс в паренхиме легких.

4. *Ювенильная форма*: около 10% пациентов заболевают в детском возрасте; реже встречаются феномен Рейно и поражения внут-

ренных органов. Прогноз, по сравнению с другими формами, более благоприятный.

5. Перекрестная форма: одновременное наличие картины ССД и другого ревматического заболевания (ревматоидного артрита, СКВ, ДМ/ПМ и др.).

Поражение почек при системной склеродермии Склеродермическая нефропатия (СДН)

СДН: вторичное поражение почек в рамках распространенных нарушений внутренних органов и микроциркуляции, свойственных системной склеродермии. Как правило, СДН входит в структуру диффузной клинической формы склеродермии с частотой до 50% случаев.

Патогенез СДН

Патология почек прогностически является наиболее неблагоприятным признаком ССД; ярко манифестирует в виде острой склеродермической нефропатии («склеродермический почечный криз»).

Поражение почек характеризуется структурно-функциональными нарушениями мелких сосудов с вазоспазмом и гипоперфузией тканей. Носительство некоторых HLA-антигенов с синтезом антител может иметь патогенетическую значимость. Так, анти-РНК-полимеразные аутоантитела при диффузной форме ССД отражают более высокую частоту нефропатии и ее неблагоприятный прогноз. Наличие антител к цитоплазме нейтрофилов и моноцитов служит предиктором развития быстро прогрессирующего ГН и почечной дисфункции с исходом в терминальную почечную недостаточность.

При острой СДН существенную роль играет активация РААС с ростом активности ренина плазмы, других вазоконстрикторных механизмов и формированием злокачественной артериальной гипертензии. Второй составной частью «склеродермического почечного криза» служит развитие острого повреждения почек на фоне резкого снижения перфузии и острой гипоксии органа.

Морфология СДН

Морфологические признаки поражения сосудов почек выявляются у пациентов с диффузной формой ССД в 60–80% случаев.

Гистологическая картина острой склеродермической почки представлена отеком и пролиферацией клеток интимы мелких артерий с ишемической атрофией нефронов; фибриноидным артериолонек-

розом, картиной некротического гломерулита (Фаровская почка), тромботической микроангиопатией. В ряде случаев формируется злокачественный нефросклероз с обширными зонами некроза клубочков.

Отмечаются некроз и слущивание тубулярного эпителия с утратой щеточной каймы, обтурация и расширение канальцев, разрывы базальной мембраны; отек, очаги воспаления и массивная клеточная инфильтрация, очаговый фиброз тубулоинтерстиция.

Изменения при АНЦА-ассоциированном поражении клубочков представлены картиной иммунонегативного ГН с некрозом капилляров, разрывами базальной мембраны клубочков и капсулы Шумлянско-Боумена, полулуниями в большинстве клубочков.

Вторичному МБПГН свойственны пролиферация мезангия, клеточная инфильтрация, утолщение и удвоение контура ГБМ; отложения иммунных депозитов IgG, IgM и С3 на базальной мембране.

При хронической нефропатии преобладают склеротические процессы: артерио- и артериолосклероз, фиброз и гиперплазия интимы мелких сосудов, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, медленное прогрессирование почечной недостаточности.

Клиника СДН

Варианты поражения почек при ССД:

- острая склеродермическая почка (почечный криз) с развитием злокачественной артериальной гипертензии; ОПП в рамках почечного криза;
- ишемическая нефропатия на фоне стеноза почечных артерий;
- вторичные гломерулонефриты;
- лекарственные тубулопатии (острые, хронические).

Поражение почек, как правило, сопровождается мочевым синдромом с протеинурией, гематурией; характерны АГ, анемия, начальное повышение уровня креатинина в крови. На фоне нарастания АД и нарушения микроциркуляторного русла почек возникают такие симптомы, как гипертензивная энцефалопатия, ретинопатия, неиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

а) Острая склеродермическая нефропатия

Наиболее значимое проявление нефропатии – склеродермический «почечный криз», частота которого ранее составляла до 10% и в настоящее время значительно снизилась (до 2-5%). Отражает вы-

сокую активность ССД, может сочетаться с лихорадкой, полиартритом, плевритом, интерстициальной пневмонией.

Факторы риска почечного криза:

- мужской пол, пожилой возраст;
- диффузная форма склеродермии;
- ранняя стадия течения ССД (1-3-й годы);
- быстрое прогрессирование кожного синдрома и суставных контрактур;
- наличие антител к РНК полимеразы III.

Повышает риск развития почечного криза назначение пациентам с ССД глюкокортикостероидов (более 15 мг/сутки), нефротоксичных препаратов (Д-пеницилламин, циклоспорин А).

Криз свойственен диффузной форме ССД, в ряде случаев встречается у пациентов с такой клинической формой, как «склеродермия без склеродермы» (при отсутствии уплотнения кожи; с характерными острой склеродермической почкой, феноменом Рейно, легочным фиброзом и др.), и включает:

- внезапно возникшее острое повреждение почек с синдромом быстро прогрессирующей ПН;
- злокачественную артериальную гипертензию высокоренинового генеза;
- минимальный мочевого синдром (протеинурия, микрогематурия).

Криз присуще внезапное начало, без предшествующих симптомов; в большинстве случаев – с тяжелой рефрактерной артериальной гипертензией, ретинопатией и кровоизлияниями на глазном дне, энцефалопатией, гемолитической анемией, сердечной недостаточностью с отеком легких; у 10% пациентов он протекает с нормотензией. Без лечения острая склеродермическая почка завершается исходом в терминальную почечную недостаточность в течение 1-2 месяцев.

Почечный криз служит критерием выраженности склеродермического поражения почек, в зависимости от показателей креатинина крови: от уровня менее 132 мкмоль/л (первая невыраженная стадия) до цифр более 441 мкмоль/л (конечная стадия). Несмотря на активную терапию, до 50% больных переходят на стадию терминальной почечной недостаточности с необходимостью заместительной

почечной терапии. Летальность при острой склеродермической нефропатии достигает 40–50% случаев.

б) Ишемическая нефропатия

Связана с постепенным развитием стеноза почечных артерий и проявляется рефрактерной, исходно систолической АГ; формированием ХСН, эпизодов отека легких; медленным снижением функции почек. Характерно возникновение острого повреждения почек у пациентов группы высокого риска на фоне приема ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ-II.

в) Вторичные гломерулонефриты

Гломерулонефрит, ассоциированный с АНЦА (ГН с полулуниями), отличается тяжелым течением, наличием основных клинико-лабораторных синдромов (нефротического, острого нефритического); быстрым нарастанием почечной недостаточности; возможно раннее развитие АГ, анемии, геморрагического синдрома. Как правило, поражаются органы дыхания с различной степенью тяжести.

Кроме того, встречаются случаи вторичного МБПГН. В дебюте преобладают нефротический (до 50%), острый нефритический (в 30%) синдромы; у всех пациентов отмечается гематурия/макрогематурия. На этапе развернутой клинической картины нарастают АГ (в 100% случаев), анемия, снижается скорость клубочковой фильтрации.

г) Острые или хронические лекарственные тубулопатии (ОТИН, ХТИН).

Для купирования болевого синдрома при сосудистых поражениях часто используются НПВС. Уже на ранних стадиях ССД пациентам назначаются базисные препараты с широким спектром нефротропных побочных эффектов: Д-пеницилламин, метотрексат, циклоспорин. В связи с этим возможно развитие острого ТИН с клинико-лабораторной картиной ренального острого повреждения почек, в том числе олигоанурического, с недостаточной эффективностью консервативной терапии, требующего проведения курса заместительной почечной терапии.

Длительное (свыше 1 года) регулярное применение указанных нефротоксичных препаратов может приводить к формированию лекарственного хронического ТИН. Клиника: минимальный мочевой синдром, раннее снижение концентрационной функции почек,

развитие дизэлектrolитемий, анемии; рост АГ, уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Темпы развития дисфункции почек и основных клинико-лабораторных синдромов, как правило, соответствуют степени фиброза интерстиция.

Диагностика СДН

Мочевой синдром как показатель ранней стадии склеродермической нефропатии включает протеинурию, гематурию, цилиндрурию, признаки снижения концентрационной функции. Постепенный рост азотистых шлаков и снижение СКФ соответствуют темпам прогрессирования и стадии ХБП.

При развитии склеродермического почечного криза необходим следующий объем исследований:

- общий анализ крови (в том числе ретикулоциты как маркер гемолиза);
- общий анализ мочи, СПБ (на фоне криза нарастает протеинурия, обычно не достигая нефротического уровня);
- содержание креатинина, мочевины, калия в динамике, водно-электролитный баланс; кислотно-основное состояние;
- уровень ренина и альдостерона в плазме крови;
- осмотр нефролога, офтальмолога;
- суточный мониторинг АД и ЭКГ, офтальмоскопия;
- УЗИ почек, ультразвуковая доплерография почечных сосудов; эхокардиография;
- биопсия почек (при массивной протеинурии) позволяет исключить другие причины развившейся почечной дисфункции, прежде всего, тяжелые вторичные гломерулопатии.

Лечение СДН

Острая склеродермическая нефропатия («почечный криз»)

Профилактика: применение иАПФ с профилактической целью не имеет доказательной базы. Целесообразно назначение иАПФ при наличии исходной артериальной гипертензии, выраженного феномена Рейно, ХСН, протеинурии.

При возникновении почечного криза с клинической картиной злокачественной АГ лечение проводится в ОРИТ персоналом отделения, с участием нефролога (терапевта), офтальмолога и других специалистов. Одним из наиболее достоверных диагностических маркеров злокачественной АГ считается двусторонний отек диска

зрительного нерва. Тактика ведения пациентов: в дебюте необходимо неотложное снижение исходного АД на 15–20% (до уровня ДАД 100–110 мм рт. ст. за 24 часа). В дальнейшем выполняется постепенное достижение более низких значений артериального давления.

Риски: высокая ригидность сосудистой стенки; при быстром снижении АД возникает угроза развития преренального острого повреждения почек, острых кардиоваскулярных катастроф, потери зрения. До 80% случаев злокачественной артериальной гипертензии рефрактерны к комплексной фармакотерапии в составе 3-5 антигипертензивных средств; при этом удается снизить диастолическое АД менее чем на 10% от исходного, систолическое АД – менее чем на 15%.

На фоне комбинированной антигипертензивной терапии проводятся мероприятия неотложной помощи (в том числе 3-4 инфузии нитропруссид натрия со скоростью 3-5 мкг/кг/мин. в течение 2-4 часов).

Рациональные комбинации антигипертензивной терапии:

- ингибитор АПФ + диуретик + блокатор кальциевых каналов;
- блокатор кальциевых каналов (дигидропиридиновый) + бета-блокатор + диуретик;
- ингибитор АПФ + диуретик + бета-блокатор;
- при отсутствии эффекта: ингибитор АПФ + диуретик + бета-блокатор + блокатор кальциевых каналов;
- реже используется комбинация с блокатором рецепторов ангиотензина-II и моксонидином.

Рекомендации:

- иАПФ и БРА назначаются пациентам в группах риска при скорости клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин.; противопоказаны при наличии стеноза почечных артерий;
- тиазидные диуретики используются при СКФ не менее 50 мл/мин.; при более низких цифрах клубочковой фильтрации применяются петлевые диуретики;
- бета-адреноблокаторы – препараты 3-го поколения (карведилол, небиволол), обладают рядом нефро- и кардиопротективных эффектов; улучшают реологию крови;
- блокаторы кальциевых каналов – нефропротекторы 2-го ряда, предотвращают некроз артериол; эффективны в сочетании с ингибиторами АПФ и БРА.

Важным компонентом комплексного лечения синдрома ЗАГ считается эфферентная терапия, проводимая на фоне комплекса антигипертензивных препаратов. Задача: снижение уровня в циркуляции вазопрессорных гормонов; улучшение реологических свойств крови.

Основной метод: плазмаферез в режиме плазмообмена (3-5 сеансов), либо чередование плазмафереза и ультрафильтрации с удалением избытка жидкости и натрия. Возможно также чередование плазмафереза с гемофильтрацией для понижения уровня азотистых шлаков или (в отдельных случаях) с иммуносорбцией.

Формирование клинико-лабораторной картины ОПП в рамках склеродермического почечного криза требует неотложных мероприятий по восстановлению почечных функций; коррекции нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния; при необходимости выполняется острый гемодиализ.

Эффективность ведения пациентов с ССД и вторичными поражениями клубочков во многом зависит от адекватности базисной терапии основного заболевания.

При установлении диагноза АНЦА-ГН с вовлечением жизненно важных органов показана интенсивная иммуносупрессия с начальной пульс-терапией метилпреднизолоном и последующим комбинированным применением глюкокортикостероидов, циклофосфана (в тяжелых случаях при креатинине более 354 мкмоль/л – в виде пульс-терапии по 500 мг в/в).

Альтернативой служит использование ММФ (2000–3000 мг/сутки), ритуксимаба (в том числе при наличии антител к протеиназе-3). Дополнительно проводится плазмаферез в режиме плазмообмена. При умеренной активности препаратом выбора служит циклофосфамид в дозе 1-2 мг/кг/сутки внутрь или циклофосфан в виде пульс-терапии сроком до 12 месяцев. При поражении почек препаратом 1-й линии является ритуксимаб. Длительность индукционной терапии составляет 3-6 месяцев.

При вторичном МбПГН с клинико-лабораторными признаками НС проводится терапия циклофосфамидом в дозе 2-2,5 мг/кг/сутки в сочетании с низкими дозами ГКС длительностью до 6 месяцев.

Прогноз ССД

Общая пятилетняя выживаемость при тяжелых формах ССД составляет 50–60% случаев.

Факторы риска неблагоприятного прогноза:

- пожилой возраст в дебюте заболевания; мужской пол;
- диффузная форма ССД; быстрое прогрессирование;
- высокая степень поражения кожи в дебюте;
- раннее вовлечение внутренних органов;
- наличие аутоантител Scl-70.

Прогноз ухудшается при развитии склеродермической нефропатии в первые три года течения ССД.

После перенесенной склеродермического почечного криза до 50% больных подлежат заместительной почечной терапии в связи с прогрессирующей дисфункцией почек и достижением этапа терминальной почечной недостаточности.

Ревматоидный артрит (РА)

Определение

РА – аутоиммунное ревматическое заболевание с развитием хронического эрозивного артрита и системным поражением внутренних органов.

Заболевание приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов, в том числе за счет осложнений иммуновоспалительного генеза: ревматоидного васкулита, вторичного системного амилоидоза, поражения почек; интерстициальной болезни легких.

Эпидемиология РА

Страдают все категории населения от детского до пожилого возраста. Среди взрослых разных географических зон частота случаев ревматоидного артрита составляет до 2%, у женщин старше 65 лет – до 5%; в РФ насчитывается около 800 тысяч пациентов. Пик дебюта заболевания – в возрасте от 40 до 55 лет, чаще (3:1) заболевают женщины.

Патогенез РА

Пусковые механизмы ревматоидного артрита: экзогенные факторы – вирусные агенты, бактериальные антигены; некоторые эндогенные факторы (коллаген типа II, стрессорные белки) с дальнейшей активацией Т- и В- клеточного звена иммунитета, макрофагов, системы комплемента и синтезом ревматоидных факторов классов IgG, IgM. Возможна также генетическая предрасположенность с носительством антигенов HLA–DR1, DR4.

Основу патогенеза составляет системное аутоиммунное воспаление, в ходе которого провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО-альфа и др.), синтезированные активированными иммунными клетками, повреждают синовиальную ткань суставов. Дальнейшее прогрессирование иммунопатологических механизмов запускает синтез аутоантител к компонентам синовиальной оболочки. Антитела также участвуют в развитии внесуставных полиорганных повреждений, включаясь в состав формирующихся ЦИК.

Поражение почек при ревматоидном артрите (РА-НП)

Значительная часть внесуставных поражений (60–75%) возникает при прогрессирующем течении основного заболевания. Наиболее тяжелые органные нарушения возникают на фоне быстро прогрессирующего течения РА. Среди них, в частности, нужно выделить ревматоидный васкулит, поражение почечных клубочков и канальцев. Ревматоидная нефропатия формируется в первые 3-5 лет течения с частотой до 25% случаев.

Патогенез РА-НП

Основу патогенеза составляет системное аутоиммунное воспаление с исходным повреждением синовиальных оболочек суставов и тканей внутренних органов. Возникшие аутоантигены взаимодействуют с аутоантителами, образуя циркулирующие иммунные комплексы, депонирующиеся в почечных клубочках и тубулоинтерстиции с развитием вторичных повреждений почек (гломерулонефритов, гломерулопатий, тубулопатий).

Длительная высокая активность воспалительного процесса, свойственная РА, сопровождается повышенным синтезом предшественника амилоида – острофазового белка (SAA), с исходом во вторичный АА-амилоидоз почек.

Морфология РА-НП

Характерны вторичные заболевания клубочков с вовлечением канальцев, в том числе на фоне некротизирующего ревматоидного васкулита мелких сосудов почек.

Вторичный МезПГН

Обычно представлен IgA-нефропатией с пролиферацией мезангия, клеточной инфильтрацией и расширением мезангиального матрикса; в мезангии выявляются депозиты IgA и С3-фракции компле-

мента. Течение относительно доброкачественное с длительной сохранностью функции почек.

Вторичный иммунокомплексный МБПГН

Наблюдаются пролиферация мезангия, утолщение и удвоение контура гломерулярной базальной мембраны. В ряде случаев появляются экстракапиллярные полулуния. При ИФ микроскопии находят отложения иммунных депозитов IgM, IgG и С3-фракции комплемента вдоль базальных мембран клубочков (субэпителиально или под эндотелием). Выражены атрофия эпителия канальцев и очаговый фиброз интерстиция.

Вторичная МБНП

Для данного варианта непролиферативной гломерулопатии в световой микроскопии типичны: неравномерное утолщение базальных мембран, спайки капилляров клубочков с капсулой, отсутствие пролиферации мезангия. При ИФ микроскопии в активной стадии РА в клубочках определяются мелкие депозиты IgG (в большинстве случаев), иногда IgM и IgA, а также С3-фракции комплемента под эпителием; позднее депозиты увеличиваются в размерах с локализацией в толще гломерулярной базальной мембраны.

Электронная микроскопия выявляет деструкцию подоцитов с утратой малых ножек. На поздних стадиях развивается капиллярный коллапс и склероз клубочков. Дальнейшее прогрессирование болезни часто ассоциируется с выраженностью интерстициального фиброза.

Вторичная БМИ

Редкий клинико-морфологический вариант вторичной гломерулопатии; отличается отсутствием специфических изменений (гиперклеточности, иммунных депозитов и др.) при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. Окончательный диагноз может быть установлен только при выполнении электронной микроскопии, когда определяются выраженная подоцитопатия и повреждения базальной мембраны клубочков.

Острые тубулопатии

Чаще имеют медикаментозный генез; как правило, не являются показанием к выполнению диагностической нефробиопсии, за исключением случаев нетипичного течения (появление массивной ПУ, признаки синдрома БППН). При этом в нефробиоптатах наблюда-

ются массивная клеточная инфильтрация (лимфоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы) и диффузный отек интерстициальной ткани; некроз и десквамация эпителия канальцев; очаговый фиброз интерстиция.

АА-амилоидоз

В латентной стадии отмечаются минимальные отложения конго-позитивных депозитов в ткани пирамид и артериолах единичных клубочков. На протеинурической стадии амилоид обнаруживается в небольшой части клубочков, в стенках сосудов. На этапе нефротического синдрома типичны массивные амилоидные отложения в большинстве клубочков.

Клиника РА-НП

Вторичные заболевания клубочков

Для высокой активности основного заболевания характерны такие клинично-морфологические варианты, как МБПГН, МБНП.

Для МБПГН в дебюте наблюдаются сочетание нефротического и острого нефритического синдромов и гематурия/макрогематурия в 100% случаев. В последующем присоединяются артериальная гипертензия, прогрессирующее снижение функции почек.

При возникновении вторичной МБНП типичны массивная протеинурия или нефротический синдром (до 80%), раннее снижение скорости клубочковой фильтрации; дальнейшее развитие гломерулосклероза во многом определяется эффективностью базисной терапии, течением и прогнозом ревматоидного артрита.

Имеются описания случаев вторичной БМИ и МБНП, ассоциированных с длительным приемом препаратов, используемых в лечении ревматоидного артрита: нестероидных противовоспалительных средств, сульфасалазина, ингибиторов АПФ (каптоприла), с клинично-лабораторной картиной нефротического синдрома.

Изолированный мочевого синдром с эпизодами макрогематурии, длительной сохранностью почечной функции отражает развитие МезПГН, преимущественно в варианте IgA-нефропатии.

Медикаментозные тубулопатии

В ходе базисной терапии РА с высокой активностью и наличием органических поражений возможно также развитие лекарственных нефропатий, прежде всего, острого тубулоинтерстициального нефрита. Как правило, причиной может служить целый ряд нефротроп-

ных препаратов, среди которых лидируют НПВС, метотрексат, циклоспорин.

В подобных случаях могут возникать ренальное острое повреждение почек и его крайнее морфологическое выражение – острый канальцевый некроз. Клиническая картина представлена олигоанурией, отеками, нарастающей азотемией, высокой АГ, электролитным дисбалансом, анемическим синдромом и др.

Длительный прием стандартных доз НПВС, тем более, в сочетании с иммуносупрессорами, диуретиками, часто приводит к формированию хронического поражения почек в варианте хронического ТИН с медленным прогрессированием почечной дисфункции.

АА-амилоидоз

Факторы риска: высокий уровень маркеров острой фазы воспаления, развитие анемии хронического воспаления с ростом уровня ферритина, выраженный суставной синдром с наличием синовитов. Повышенный уровень циркулирующего белка-предшественника АА-амилоидоза (SAA) рассматривается в качестве предиктора осложнений.

Как правило, присутствует исходный период латентного формирования. Возникает амилоидоз почек у 10–20% больных РА; обычно в первые 7-10 лет течения, при неконтролируемой высокой активности (повышенном титре РФ, АЦЦП, стабильном повышении СРБ и генерализованной деструкции суставов). Его развитию также способствует длительный прием ГКС.

В клинической картине появляется отечный синдром, наблюдаются протеинурия со скудным мочевым осадком и неуклонным прогрессированием до НС; рост СОЭ, гамма-глобулинемия, гипоальбуминемия, снижение СКФ. Частота развития нефротического синдрома: за первые три года он диагностируется у половины пациентов; через 10–12 лет картина нефротического синдрома преобладает в 100% случаев.

Поражение печени наблюдается в 100% случаев, сопровождается гиперферментемией с ростом печеночных трансаминаз. Артериальная гипертензия (с частотой до 20% случаев) возникает, как правило, на этапе амилоидной нефропатии с наличием почечной недостаточности.

Общая 4-летняя выживаемость пациентов при вторичном амилоидозе почек в рамках РА составляет до 60%; уремические осложнения служат частой причиной летальных исходов.

Диагностика РА-НП

Клинико-лабораторная картина поражения почек при РА верифицируется при оценке мочевого синдрома (значимая протеинурия вплоть до нефротического синдрома; реже – гематурия в рамках острого нефритического синдрома), определении уровня суточной потери белка. В периферической крови исходно наблюдаются умеренная анемия хронического воспаления, тромбоцитоз.

Клинически важны регулярный мониторинг основных параметров функции почек, оценка эффективности и ранняя диагностика осложнений проводимой базисной и симптоматической терапии основного заболевания. При развитии «больших» нефрологических синдромов показана диагностическая нефробиопсия для установления окончательного клинико-морфологического диагноза патологии почек, определения тактики ведения пациентов и прогноза.

Лечение РА-НП

Адекватная базисная терапия РА, особенно при высокой активности и длительном анамнезе (в группе пациентов с органными проявлениями), во многом решает задачу патогенетического лечения вторичной патологии почек. При этом темпы снижения скорости клубочковой фильтрации у больных с поражением почек диктуют необходимость коррекции диеты, проведения нефропротекции, антигипертензивной и антианемической терапии. Замедление прогрессирования ХБП зависит от достижения полной или частичной ремиссии нефротического синдрома, целевых показателей АД, купирования анемии и проявлений хронической сердечной недостаточности у пациентов с РА.

а) Заболевания клубочков

Лечение вторичных заболеваний клубочков при РА осуществляется с учетом национальных и международных рекомендаций, на фоне базисной терапии основного заболевания.

IgA – нефропатия

Нефропротективная терапия ингибиторами АПФ или БРА длительностью 3 месяца и более начинается при уровне суточной потери белка свыше 0,5 г. В случае дальнейшего роста протеинурии до 0,75-1,0 г/сутки, несмотря на проводимое лечение иАПФ или БРА в течение 3 месяцев и более, рекомендован курс ГКС в дозе 0,5 мг/кг/сутки с возможным увеличением дозировки.

Вторичный иммунокомплексный МБПГН

Нефропротекция ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина-II проводится при суточной потере белка менее 3,5 г и нормальной СКФ. В случае развития клинико-лабораторной картины нефротического синдрома с сохраненной функцией почек рекомендуется ограниченный курс ГКС. При увеличении СПБ свыше 3,5 г и снижении скорости клубочковой фильтрации показана комбинация иммуносупрессоров и ГКС.

Непролиферативные вторичные гломерулопатии при РА характеризуются более тяжелым течением, выраженностью нефротического синдрома, прогрессирующим снижением функции почек.

Вторичная МБНП

Базисная иммуносупрессивная терапия проводится пациентам со средним риском потери функции почек (протеинурия свыше 3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения более чем на 50% после 6 месяцев терапии ингибиторами АПФ или БРА; нормальная СКФ).

Используется комбинация циклоспорина А и ГКС; альтернативой служит ритуксимаб. Коррекция схемы и дозировок выполняется с учетом определения уровня в крови антител к подоцитарному антигену PLA2R. Иммуносупрессивная терапия не показана при протеинурии менее 3,5 г/сутки, альбумине сыворотки крови свыше 30 г/л, скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин.

Вторичная БМИ

Инициальная терапия включает высокие дозы ГКС на срок не более 16 недель. В дебюте нефротического синдрома при наличии нормотензии начальная терапия ингибиторами АПФ или БРА не проводится (с учетом формирования быстрого позитивного ответа на ГКС). На фоне роста СПБ белок в рационе сохраняется на уровне 0,8-1,0 г/кг/сутки; при снижении клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. содержание белка составляет 0,8-0,6 г/кг/сутки.

При наличии противопоказаний к ГКС могут использоваться иммуносупрессоры (циклофосфамид, циклоспорин, ММФ) в сочетании с низкими дозами ГКС.

Критерии частичной ремиссии: снижение протеинурии до уровня 0,3-0,5 г/сутки или более чем на 50% от исходной. Полная ремиссия болезни минимальных осложнений: снижение протеинурии ме-

нее 0,3 г/сутки, сохранение стабильного креатинина сыворотки, уровень альбумина сыворотки более 35 г/л.

Опасность появления нежелательных реакций в ходе лечения базисными препаратами возрастает при СКФ менее 50 мл/мин. Для снижения риска побочных эффектов назначаются гастропротекторы (де-нол, гастрал, некسيوم и др.), препараты кальция и витамина Д (для профилактики остеопороза).

б) АА-амилоидоз почек

Течение вторичного амилоидоза почек во многом определяется эффективностью базисной иммуносупрессивной терапии. На фоне развития АА-амилоидоза она снижает степень клинических проявлений амилоидной нефропатии: уровень ПУ, СРБ, с возможностью достижения ремиссии НС, стабилизирует функцию почек, замедляет формирование терминальной почечной недостаточности.

В качестве средства патогенетической терапии АА-амилоидоза, в частности, при периодической болезни, используется колхицин, принимаемый длительно в дозе 0,8-2,0 мг/сутки. На этапе заместительной почечной терапии 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет 65%; после пересадки почек – 62%.

в) Медикаментозные тубулопатии

Поражение канальцев и тубулоинтерстиция в ходе базисной иммуносупрессивной терапии РА в большинстве случаев (до 75%) связано с прямым нефротоксическим действием медикаментов. Возникает острый ТИН, осложненный развитием острого повреждения почек, преимущественно в ренальном варианте. Отчасти это связано с особенностями экскреции базисных средств; так, метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид выводятся через почки с высоким риском канальцевых повреждений, в ряде случаев – острого канальцевого некроза.

В наибольшей степени это относится к метотрексату, назначаемому всем пациентам с РА в ранние сроки. Для него свойственны повреждения желудочно-кишечного тракта, гепатопатия, гематологические нарушения; но привлекает особое внимание в перечне осложнений так называемая нефропатия в сочетании с азотемией, снижением СКФ, гематурией, то есть с классической клинико-лабораторной картиной острого повреждения почек.

Еще одним актуальным вариантом повреждения почек при лечении пациентов с ревматоидным артритом является НПВС-ассоциированная нефропатия. Это связано с ключевым проявлением РА – хроническим болевым синдромом, для купирования которого в большинстве случаев используются НПВС.

Высокая частота осложнений привела к важному практическому выводу, упомянутому в «Российских клинических рекомендациях» по ревматологии (2019): «Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительное симптоматическое (аналгетическое) действие». И далее: «...поскольку НПВП не влияют на активность воспаления, прогрессирование деструкции суставов и могут вызвать тяжелые нежелательные лекарственные реакции, их применение должно быть ограничено».

Сложность реализации этого вывода можно представить, анализируя несколько цифр. Первое: в мире ежегодно приобретается без рецептов более 26 миллиардов таблеток НПВС. Второе: по имеющимся данным, в Европе препараты этой группы назначают своим пациентам 82% всех врачей общей практики и 84% всех ревматологов. Третье: по отечественной статистике около 30% пациентов с ХБП ежедневно самостоятельно принимают НПВС, не сообщая об этом лечащим врачам-нефрологам.

Острая НПВС-нефропатия (причина 37% всех лекарственных ОПП) приводит к развитию тяжелых форм ОПП. Особенностью является частое возникновение острого канальцевого некроза, а также прямое токсическое повреждение подоцитарных клеток ГБМ с появлением массивной протеинурии.

Острые канальцевые дисфункции с картиной олигоанурии требуют отмены всех нефротропных препаратов, мониторинга и неотложной коррекции гемодинамики, водно-солевого и электролитного баланса, кислотно-основного состояния, устранения уремической интоксикации; при необходимости – проведения ЗПТ.

Экстренными показаниями к острому гемодиализу служат, в частности, гиперволемиа (с ростом объема циркулирующей крови), гипергидратация с угрозой отека легких и мозга, декомпенсированный метаболический ацидоз (рН менее 7,15), гиперкалиемиа (более 6,5 ммоль/л). Лечение-диагностические мероприятия должны выполняться в ОРИТ с участием нефролога.

Прогноз РА

Развитие системных проявлений, особенно ревматоидного васкулита, поражения почек, значительно сокращает сроки жизни больных: 3-5-летняя общая выживаемость пациентов в этом случае не превышает 40%, даже на фоне интенсивной терапии.

Ряд факторов риска неблагоприятного прогноза считаются наиболее важными для оценки исходов как ревматоидного артрита, так и вторичной ревматоидной нефропатии; выбора тактики ведения пациентов:

- внесуставные (системные) проявления: ревматоидный васкулит, вторичные поражения почек (гломерулонефриты, гломерулопатии), синдром Фелти, интерстициальная болезнь легких;
- высокая воспалительная активность;
- серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к цитруллинированным белкам (АЦБ), особенно высокие уровни аутоантител и/или одномоментное обнаружение РФ и АЦБ в сыворотках пациентов;
- наличие тяжелой коморбидной патологии (сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела, ожирения; сахарного диабета; нарушения функций жизненно важных органов и иммунной системы) и вредных привычек (курения, алкоголизма, наркомании).





Поликистозная болезнь почек взрослых (ПКБП)

Определение

ПКБП – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования; образованием и прогрессированием множественных кист в ткани обеих почек, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. Характерно медленно прогрессирующее течение с исходом в терминальную почечную недостаточность.

Эпидемиология ПКБП

Одно из наиболее распространенных генетически обусловленных заболеваний в общей популяции. Частота ПКБП составляет около 1:1000 населения с выявлением в РФ до 6000 новых случаев в год. Среди пациентов, начинающих заместительную почечную терапию, доля больных с ПКБП составляет в среднем 10% (четвертое место среди причин заместительной почечной терапии).

Описание поликистоза почек и рекомендации по хирургическому лечению встречаются еще в трудах Гиппократа.

Патогенез ПКБП

Развитие всех форм ПКБП обусловлено генными мутациями. К возникновению поликистозной болезни почек приводит дилатация сегментов почечных канальцев под воздействием комплекса механизмов.

Среди них необходимо выделить генетически детерминированную повышенную растяжимость тубулярных базальных мембран, которая даже при нормальном внутриканальцевом давлении вызывает их расширение. Кроме того, в патогенезе ПКБП играют важную роль такие

процессы, как аномально усиленная пролиферация тубулярного эпителия и клеток базальных мембран; нарушения деятельности натриевого насоса с поступлением электролита и жидкости не в циркуляцию, а в полость кист; внутриканальцевая обструкция.

Следствием развития поликистоза является рост синтеза цитокинов; в частности, в моче увеличивается концентрация хемопротеина моноцитов (МСР-1) – маркера дисфункции почек и тяжести их повреждения. Индуктором апоптоза нефронов служит рост провоспалительного цитокина ФНО-альфа. Кроме того, нарастание продукции профиброгенных цитокинов способствует процессу фиброза интерстиция.

Выделены факторы риска образования почечных кист: лекарственные препараты (антиоксиданты, противоопухолевые средства), консерванты продуктов, инсектициды. Воздействие подобных веществ на пациентов с наличием гена ПКБП приводит к более раннему формированию клинических проявлений.

Следует подчеркнуть, что образование кист происходит в пределах нормально функционирующей почечной ткани. По мере увеличения числа и размеров полостных образований развивается олигонефрония, которая и определяет темпы прогрессирования почечной дисфункции.

Классификация ПКБП

В зависимости от типа наследования выделяют два основных варианта поликистозной болезни почек:

а) аутосомно-доминантная ПКБП взрослых, связанная с мутациями генов поликистина-1 (тип 1) или поликистина-2 (тип 2), расположенных соответственно на хромосомах 16 и 14;

б) аутосомно-рецессивная ПКБП детей, обусловлена мутацией гена фиброкистина на хромосоме 6.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек взрослых

Данная форма чаще всего встречается среди кистозных заболеваний почек (от 1:400 до 1:1000 населения). Первые симптомы обычно возникают в возрасте после 30 лет; развернутая картина – в 40 – 50 лет, однако могут встречаться как раньше, так и у пожилых людей. До 50% прямых потомков, один из родителей которых имеет генные нарушения, наследуют аномальный ген.

Ген ПКБП типа 1 имеют более 80% больных; тип 2 значительно реже – около 15%; в редких случаях встречается новая, неидентифицированная мутация (тип 3). С практических позиций важно, что при типе 1 отмечен самый быстрый темп формирования и прогрессирования почечной дисфункции, тогда как для других типов течение более благоприятное, и терминальная почечная недостаточность развивается, как правило, после 70 лет.

Принципиально важно, что аутосомно-доминантная ПКБП взрослых носит системный характер с полиорганными изменениями.

Клиника ПКБП взрослых

Почечная симптоматика складывается из постоянных интенсивных болей в спине или брюшной полости за счет растяжения капсулы почек. Описана степень их увеличения с возможностью непосредственной пальпации (до 40 см в диаметре и массой до 8 кг). Упорный болевой синдром часто сопровождается вынужденным приемом нефротоксичных анальгетиков и НПВС, ухудшающих функцию почек.

Характерно длительное отсутствие анемии, что связано с сохранением синтеза эритропоэтина. У 60% больных наблюдается артериальная гипертензия, иногда дебютирующая в молодом возрасте и опережающая появление почечной недостаточности; имеется корреляция тяжести АГ и объема кистозных образований. Высокие цифры АД сохраняются или даже возрастают в ночные часы. Генез артериальной гипертензии связан с гипоперфузией и ишемизацией почек, последующей активацией РААС, задержкой натрия. Могут возникать гипертрофия левого желудочка, высокий риск острого инфаркта миокарда.

Лабораторная картина: гематурия с эпизодами макрогематурии у 1/3 больных (обычно связаны с физическими нагрузками или резким подъемом АД, разрывами сосудов в стенках кист). Протеинурия, как правило, менее 1,0 г/сутки; ее нарастание служит фактором более быстрого падения скорости клубочковой фильтрации. Отмечаются ранние признаки снижения концентрационной функции канальцев: гипо-изостенурия, полиурия и никтурия в пробе Зимницкого.

Инфекция мочевых путей возникает при ПКБП минимум в половине случаев, чаще у женщин. Появляются симптомы воспалительного процесса в полости кист: высокая лихорадка, усиление бо-

лей, появление пиурии в анализе мочи, рефрактерность к стандартной антибактериальной терапии. В 1/3 случаев диагностируется МКБ, способствующая обструкции мочевых путей с ростом инфекционных осложнений. Заметно растет риск появления опухолей почек.

К факторам, способствующим более быстрому развитию тПН, относятся: мужской пол, афроамериканская раса, дебют в раннем возрасте, тип 1 наследования ПКБП (в этом случае уремия появляется на 10–12 лет раньше, чем при типе 2), рефрактерная артериальная гипертензия, эпизоды макрогематурии, большие размеры почек.

Экстраренальные проявления ПКБП взрослых чаще представлены развитием кист в печени (до 65% случаев), которые обычно не влияют на функцию органа и текут латентно. На стадии терминальной ПН заметно возрастает частота вовлечения в кистозный процесс органов ЖКТ (до 80%). Так, дивертикулы кишечника, грыжи, кисты поджелудочной железы диагностируются в пять раз чаще по сравнению с общей популяцией. У 1/3 пациентов с ПКБП при обследовании находят поражение клапанного аппарата сердца (пролапс), преимущественно митральных, реже аортальных клапанов.

Особое внимание привлекает высокая частота (до 10%) поражения сосудов головного мозга с формированием аневризм (аневризмы Шарко); их вероятность в 4 раза выше при позитивном семейном анамнезе. В случае размеров более 10 мм резко нарастает риск разрыва с субарахноидальными кровоизлияниями – возможной причиной смерти пациентов в возрасте до 40–50 лет. Ранняя диагностика аневризм становится показанием к их оперативному лечению.

Диагностика ПКБП взрослых

Значимы сбор семейного анамнеза, наличие болевого синдрома, объективное обследование с пальпацией почек, ранняя артериальная гипертензия, почечная дисфункция неизвестного генеза. Инструментальные методы обследования (УЗИ, динамическая сцинтиграфия, компьютерная томография почек) позволяют провести своевременное выявление поликистоза. Контрастные методики не рекомендованы в связи с риском нефротоксичных осложнений.

Критерии диагностики (для лиц с отягощенной наследственностью по ПКБП взрослых), достаточных даже при отсутствии клинических проявлений:

- а) наличие двух кист в одной или обеих почках у пациентов в возрасте до 30 лет;
- б) наличие по две кисты в каждой почке при возрасте 30–59 лет;
- в) наличие не менее четырех кист в каждой почке у больных в возрасте 60 лет и старше.

Для лиц без генетического анамнеза (в 25% случаев) для установления диагноза используются типичная клиника, результаты инструментального обследования и, при возможности, определение гена ПКБП. В последнее время предлагается выполнять компьютерную томографию с оценкой суммарного объема почек и кистозных образований. При этом почечный объем более 1 500 мл рассматривается в качестве порога, после которого начинает снижаться функция почек, а суммарный объем кист как критерий прогрессирования ПКБП по информативности может превосходить определение СКФ.

В рамках дифференциальной диагностики рассматриваются:

- множественные простые кисты, возникающие после 50 лет, с типичным бессимптомным течением, без увеличения размеров, с отсутствием нарушений функции почек; кроме того, простые кисты не наследуются;
- приобретенная (диализная) ПКБП развивается при терминальной ПН в ходе заместительной почечной терапии;
- аутосомно-рецессивная ПКБП (редкое заболевание) возникает у новорожденных; характерны тяжелые поражения печени (портальная гипертензия, перипортальный фиброз, гепатолиенальный синдром), осложненные пищеводными и желудочно-кишечными кровотечениями.

Лечение ПКБП взрослых

Методы этиологического лечения не разработаны. Ряд препаратов расценивается как потенциальные средства патогенетической терапии: цитостатик сиролimus (ингибитор пролиферации клеток канальцев, способный уменьшать размеры кист); соматостатин (ингибитор цАМФ, снижающий секрецию и объем кист); толваптан (антагонист вазопрессина, приводящий к уменьшению размеров почек, замедлению почечной дисфункции). Однако реальных перспектив патогенетической терапии ПКБП в настоящее время нет.

Основу лечения ПКБП взрослых составляют симптоматические

средства: нефропротекторы (ингибиторы АПФ, БРА), оказывающие также антигипертензивный эффект, однако не влияющие достоверно на темпы развития и исходы поликистоза; статины, которые, в частности, тормозят рост объема кист. Необходима профилактика и терапия инфекции мочевых путей.

Для лечения осложнений (с инфицированием кист) применяются препараты, способные воздействовать на флору внутри полостей: фторхинолоны, ко-тримоксазол. Диуретики не показаны при снижении концентрационной функции почек с полиурией (имеется риск гиповолемии).

Прогноз ПКБП взрослых

Факторы неблагоприятного прогноза:

- мужской пол;
- генетический 1-й тип ПКБП;
- дебют заболевания до 30 лет;
- неэффективный контроль артериальной гипертензии;
- быстрое снижение функции почек;
- сопутствующий вторичный пиелонефрит, инфицирование кист;
- аневризмы Шарко.

К 60 годам до половины пациентов с ПКБП взрослых нуждаются в заместительной почечной терапии.





IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ)

Определение

Хроническое мультисистемное иммуноопосредованное состояние неуточненной этиологии с однотипными клиническими, серологическими и гистоморфологическими изменениями различных органов и систем.

Характеризуется, в частности, поражением почек с формированием тубулоинтерстициального нефрита, мембранозной нефропатии. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются также поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, слюнные железы, лимфатические узлы.

Эпидемиология

Распространенность – 6 случаев и частота новых эпизодов заболевания за год 0,28–1,08 на 100 тысяч населения. Преобладают мужчины до 4:1; пик заболеваемости 50–70 лет. Среднее число пораженных органов на момент постановки диагноза составляет 3,0 (диапазон от 1 до 10). Частота поражения почек достигает 25% случаев, в большинстве случаев – в виде тубулоинтерстициального нефрита, в 7-10% случаев – мембранозной нефропатии.

Патогенез

Потенциальными агентами, участвующими в возникновении IgG4-ассоциированной болезни, могут служить неспецифические иммуномодулирующие воздействия: бактерии, вирусы, лекарства, вакцинации, инсоляция и др., реализуемые на фоне исходной генетической предрасположенности.

В патогенез предполагается участие Т-системы иммунитета, широкого спектра цитокинов (ИЛ-4, 5, 10, 13; ТФР-бета); при этом ИЛ-4, 10, возможно, стимулируют В-лимфоциты с продукцией IgG4. Трансформирующий фактор роста бета (активный профиброгенный цитокин) способствует инфильтрации тканей вовлеченных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками с формированием в них фибротических процессов.

Среди механизмов развития IgG-4-ассоциированной болезни могут иметь патогенетическую значимость, в основном, два типа иммунного реагирования: как свойственный для аутоиммунных заболеваний, так и характерный для аллергических реакций.

Морфология

Типичным патологическим маркером IgG4-АБ является диффузная или очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация тканей пораженных органов IgG4-положительными плазматическими клетками.

У пациентов с IgG4-интерстициальным нефритом типичны выраженная инфильтрация плазмócитами, лимфоцитами, часто – эозинофилами; очаговый или диффузный интерстициальный фиброз, явления тубулита. Особенность иммуногистохимического исследования – повышение IgG4-позитивных плазматических клеток в количестве более 10 в одном поле зрения.

В тубулярной базальной мембране выявляются, кроме различных подклассов IgG, депозиты иммуноглобулина А, реже – С3-С1q-фракций комплемента. При этом данные отложения в 95% наблюдаются только при хроническом варианте тубулоинтерстициального нефрита с диффузным фиброзом интерстиция.

При развитии мембранозной нефропатии (как правило, вторичной) наблюдаются отложения депозитов IgG и С3-фракции комплемента на гломерулярной базальной мембране (в дебюте – под эпителиальными клетками). Показано, что выявление в депозитах подкласса IgG4 не является надежным дифференциальным диагностическим признаком в различиях идиопатической (первичной) МБНП и вторичной IgG4-ассоциированной МБНП.

Клиника

Как правило, заболевание протекает в подострой малосимптомной форме; часто с постепенными полиорганными поражениями. Исходно проявляются неспецифические симптомы: общая слабость, лихорадка, снижение массы тела, уменьшение работоспособности, астения. Сформировавшийся IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит может манифестировать картиной острой либо прогрессирующей почечной дисфункции.

В первом случае отмечается клинико-лабораторная картина острого повреждения почек, при морфологическом исследовании характерны деструкция эпителия, утрата щеточной каймы и массивная клеточная инфильтрация канальцев и интерстиция.

При длительном течении IgG4-ТИН за счет расширения зоны фиброза интерстиция в клинической картине возникают артериальная гипертензия и умеренная анемия, периферические отеки, медленно снижается скорость клубочковой фильтрации, иногда с переходом на этап терминальной почечной недостаточности. В ряде случаев отмечается малосимптомное течение с изолированным мочевым синдромом в виде умеренной протеинурии и/или гематурии.

Развитие IgG4-ассоциированной мембранозной нефропатии сопровождается выраженным нефротическим синдромом, массивными полостными отеками, артериальной гипертензией, снижением уровня альбумина в крови; риском тромбозомболических осложнений. Достаточно рано снижается скорость клубочковой фильтрации.

В отдельных случаях среди причин прогрессирующей почечной дисфункции могут быть склерозирующий процесс в чашечно-лоханочной системе, воспалительные инфильтраты почек и мочеточников, обструктивная уронефропатия за счет ретроперитонеального фиброза.

Диагностика

Диагностически значима клинико-лабораторная, инструментальная картина поражения, как правило, нескольких внутренних органов (интерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия; панкреатит, гепатобилиарные нарушения и др.).

Главные гистопатологические критерии IgG4-АБ:

1. выраженная плазмоцитарная инфильтрация;
2. фиброз;
3. облитерирующий флебит.

Дополнительные критерии:

1. флебит без облитерации просвета сосудов;
2. увеличенное число эозинофилов в воспалительном инфильтрате.

Диагностические критерии системной IgG4-АБ:

1. клиническая картина локального или множественного поражения с воспалительной инфильтрацией (очаговой, диффузной);
2. повышение в сыворотке крови IgG4 более 135 мг/дл;
3. гистологическая картина:
 - лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз;
 - инфильтрация IgG4-позитивными клетками в пораженном органе более 10 клеток в одном поле зрения;
 - соотношение IgG4/IgG-позитивных плазмоцитов более 40%.

Диагноз является убедительно доказанным при наличии всех трех критериев; наличие критериев 1 и 3 – трактуется в качестве «вероятной IgG4–АБ»; критериев 1 и 2 – «возможной IgG4–АБ».

Специфичность такого лабораторного маркера, как повышение сывороточного уровня IgG4, в последнее время не подтверждена; до половины пациентов с клинико-гистологической верификацией диагноза IgG4-АБ могут иметь нормальную концентрацию иммуноглобулина.

Также неспецифичны лабораторные критерии: периферическая эозинофилия, рост уровня СРБ, гипокомплементемия. Классический маркер первичной МБНП: антитела к подоцитарным рецепторам фосфолипазы А2 в большинстве случаев не определяется у пациентов с мембранозной нефропатией при IgG4-ассоциированной болезни.

Лечение

Как правило, пациентам необходима неотложная базисная терапия. При поражении почек в рамках IgG4-АБ препаратами первой линии служат ГКС; начальная доза преднизолона 30–40 мг/сутки в течение 2-4 недель, с постепенным снижением и отменой через 3-6 месяцев. Альтернативной схемой может быть поддерживающая терапия ГКС в дозе до 5 мг/сутки в течение до 3 лет.

Позитивный ответ на применение ГКС наблюдается у 80% пациентов, однако в ряде случаев (при исходной СКФ менее 60 мл/мин.) достигается лишь частичное восстановление почечной функции. Рецидивы заболевания отмечаются в 26–46% случаев.

Отмечена высокая эффективность ритуксимаба у пациентов с IgG4-ассоциированным поражением почек, в частности, при рефрактерности к ГКС и иммуносупрессивным препаратам. Показано, что использование ритуксимаба в качестве препарата первой линии сопровождалось позитивным ответом на лечение в 100% случаев.

Прогноз

Особенностью течения и исходов изолированных форм IgG4-тубулоинтерстициального нефрита, по сравнению с IgG4-МБНП, является более выраженный позитивный ответ на базисную терапию. При этом лечение клубочковых вариантов IgG4 – АБ, как правило, требует индивидуальных схем комплексного применения иммуносупрессоров и ГКС, характеризуется высоким риском неблагоприятного прогноза.

